



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CÂMPUS DE PALMAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO AMBIENTE

MÁRCIO TREVISAN

USO POPULAR E ATIVIDADES ANTIOFÍDICAS E REPELENTE DA PLANTA
MEDICINAL (ERVA TIPI) *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae) FRENTE AO VENENO
E A SERPENTE *Bothrops moojeni*

Palmas/TO
2021

MÁRCIO TREVISAN

**USO POPULAR E ATIVIDADES ANTIOFÍDICAS E REPELENTE DA PLANTA
MEDICINAL (ERVA TIPI) *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae) FRENTE AO VENENO
E A SERPENTE *Bothrops moojeni***

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de doutor pelo Programa de Pós Graduação em Ciências do Ambiente da Universidade Federal do Tocantins.

Orientador: Dr. Márcio Galdino dos Santos
Coorientadora: Dra. Carla Simone Seibert

Palmas/TO

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

- TS14u Trevisan, Márcio.
USO POPULAR E ATIVIDADES ANTIOFÍDICAS E REPELENTE DA PLANTA MEDICINAL (ERVA TIPI) *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae) FRENTE AO VENENO E A SERPENTE *Bothrops moojeni*. / Márcio Trevisan. – Palmas, TO, 2021.
169 f.
- Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Pós-Graduação (Doutorado) em Ciências do Ambiente, 2021.
Orientador: Márcio Galdino dos Santos
Coorientadora : Carla Simone Seibert
1. Antiofídico. 2. Plantas Medicinais. 3. Envenenamento Botrópico. 4. Repelência. I. Título

CDD 628

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FOLHA DE APROVAÇÃO

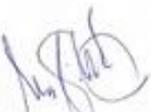
MÁRCIO TREVISAN

USO POPULAR E ATIVIDADES ANTIOFÍDICAS E REPELENTE DA PLANTA
MEDICINAL (ERVA TIPI) *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae) FRENTE AO VENENO
E A SERPENTE *Bothrops moojeni*

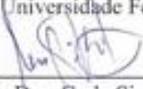
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências do Ambiente da Universidade Federal do
Tocantins. Foi avaliada para obtenção do título de Doutor
em Ciências do Ambiente e aprovada em sua forma final
pelo orientador e pela Banca Examinadora.

Data de aprovação: 26 de fevereiro de 2021.

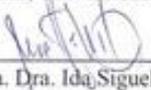
Banca Examinadora



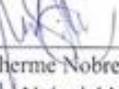
Prof. Dr. Márcio Galdino dos Santos
Orientador, Universidade Federal do Tocantins



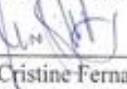
Profa. Dra. Carla Simone Seibert
Coorientadora, Universidade Federal do Tocantins



Profa. Dra. Ida Siqueiro Sano Martins
Avaliadora externa, Instituto Butantan



Prof. Dr. Guilherme Nobre Lima do Nascimento
Avaliador externo, Universidade Federal do Tocantins



Profa. Dra. Kelly Cristine Fernandes de Oliveira Bessa
Avaliadora interna, Universidade Federal do Tocantins



Profa. Dra. Elisandra Scapin
Avaliadora interna, Universidade Federal do Tocantins

*Dedico essa tese de
doutorado à minha família que, na
minha vida inteira, me deu suporte e
incentivo para que eu alcançasse
meus sonhos.*

*Ideais são como estrelas, você não consegue
tocá-los com as mãos, mas tal como um
navegador, você os escolhe como guia e,
seguindo-os alcançará seu destino.
(Carl Schurz)*

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não teria a forma que possuí, não seria reflexo da satisfação e crescimento intelectual que adquiri no seu desenvolvimento, nem representaria um produto de orgulho se não fosse pela contribuição e pela participação de vários personagens. Assim, para expressar meu agradecimento e reconhecimento pelos atos de colaboração, faço este singelo registro como prova de carinho e agradecimento.

Agradeço ao Grande Arquiteto do Universo pela oportunidade de experimentar este desafio e ter chegado ao lugar que estamos.

Agradeço a minha esposa Daniela e as minhas filhas Camila e Laís, pois superamos as adversidades geradas, em prol da colheita futura, por isso desejo que este produto seja fonte de orgulho para todos nós.

Agradeço aos meus pais Nelso e Neli, que estão sempre torcendo e dando suporte pelo sucesso dos meus projetos.

Agradeço aos meus irmãos Marcos, Junior e Cristian, pelo apoio, parceria, amizade que sempre tivemos uns com os projetos dos outros.

Agradeço aos meus nobres orientadores Dra. Carla Simone Seibert e Dr. Márcio Galdino dos Santos pelo empenho, dedicação e paciência dispensados em todo este período de aprendizado e trabalho acadêmico.

Agradeço a professora Dra. Elisandra Scapin pelo estímulo, apoio e pela confiança prestada durante todo este caminho percorrido, pois muito deste produto tem sua participação, além dos demais professores do programa de Pós Graduação em Ciências do Ambiente.

Agradeço pelo apoio dos professores Dr. Victor A. Tagliacollo, Dr. Guilherme Nobre Lima dos Santos, Dr. Raphael Pimenta pela parceria nas discussões teóricas, na participação de atividades em sala de aula, e pelos empréstimos dos laboratórios para realização de atividades de pesquisa quando necessário.

Agradeço aos professores do Instituto Butantan pela recepção e realização do curso e estudo em Toxinologia e também em especial a Dra. Luciana Sousa de Freitas e Dra. Ida Sigueko Sano Martins, pela colaboração, os auxílios e orientações com os venenos de serpentes usados desse trabalho.

Agradeço também a oportunidade de conviver com os colegas do laboratório em Porto Nacional, cuidando das serpentes e dos camundongos, realizado a análise biológica dos nossos compostos em teste, foram períodos de estudo, de construção, de parceria e de grandes aprendizados.

Agradeço ao senhor João Mendes e sua família, que acreditando no potencial do trabalho, não poupou esforços e realizou, por várias vezes, caminhadas ao final da tarde à procura de serpentes para compor a amostra dos animais dos experimentos deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos Silvana F. Teixeira e Maurício Mota, pela dedicação que tiveram, pois sempre de boa fé, desprenderam tempo para me ajudar e permitiram que este trabalho fosse melhorado e se tornasse o produto que hoje se apresenta.

Agradeço às instituições UFT, FESP, SEMUS, CIAMB, ao Núcleo de Educação em Vigilância Sanitária de Palmas-TO - NEVS e aos colegas de trabalho que se empenharam apoiando e colaborando com o trabalho.

Agradeço aos meus colegas de curso, em especial aos da turma de 2017, por todo o carinho, amizade e parceria que construímos neste período de intenso trabalho e trocas de experiências.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pelo PROCAD 2013 que financiou o projeto “Fortalecimento de programas de Pós-Graduação, na Amazônia e na Extra-Amazônia, com ênfase em envenenamentos ofídicos: uma estratégia de formação de pessoal e interdisciplinaridade”, realizado pelos programas de Pós-Graduação em Ciências do Ambiente/UFT, Toxinologia/Instituto Butantan e Medicina Tropical/UEA. O recurso destinado ao projeto possibilitou formação técnica e suporte financeiro para a execução dessa tese.

À coordenação Programa de Pós Graduação em Ciência do Ambiente - PPGCiamb, a Pró-Reitora de Avaliação e Planejamento - Proap da Universidade Federal do Tocantins - UFT pela ajuda de custo na publicação de artigos.

RESUMO

O estudo da medicina popular envolve abordagens em diferentes áreas do conhecimento e a compreensão sobre os hábitos e costumes das comunidades, além de permitir pesquisar sobre as espécies vegetais conhecidas e as práticas utilizadas. Nessa linha, este estudo levantou as opções medicinais populares utilizadas pelos profissionais e usuários da Atenção Básica em Palmas-TO, e os resultados mostraram a baixa aderência na utilização destes recursos entre os profissionais prescritores participantes. Já entre os usuários, constatou-se haver evidentes hábitos de consumo de plantas medicinais além do conhecimento popular de várias opções com atividade antiofídica. Dentre elas foi elencada a *Petiveria alliacea* L. conhecida popularmente por erva Tipi, ou erva Guiné, ou erva de Amansa Senhor, indicada como tendo atividades antiofídica e repelente de serpentes. Essa planta passou a fazer parte do estudo com o objetivo de demonstrar cientificamente se os achados populares conseguem ser comprovados em ambiente experimental controlado. Assim ela foi analisada qualitativamente e a constituição fitoquímica do seu extrato bruto alcoólico foi investigada evidenciando a presença de compostos fenólicos como flavonoides, alcaloides, saponinas e cumarinas. Em paralelo foi avaliada a toxicidade nas doses de 300 mg/kg e 2.000 mg/kg via oral em camundongos e não foram evidenciados efeitos letais nem tóxicos agudos nessas doses. A investigação da atividade antiofídica do extrato foi realizada com a administração via oral em camundongos, na concentração de 1.000 mg/kg, frente a uma mistura de venenos extraídos de serpentes *Bothrops moojeni* do Cerrado Tocantinense. A análise cromatográfica desta mistura revelou a presença majoritária de proteínas nas regiões das desintegrinas, da fosfolipase A₂, das serinoproteases, das metaloproteases PI e PIII e tipo lecitina. A atividade biológica sobre a formação do edema na pata de camundongos foi claramente evidenciado, já as atividades sobre os efeitos miotóxicos, hemorrágicos e a coagulopatia desencadeada pela mistura de venenos, não tiveram efeitos diferentes dos seus grupos controles. Em outro protocolo experimental proposto de maneira inédita, foi investigada a atividade repelente do extrato frente às serpentes *Bothrops moojeni*, que revelou haver efeito repelente do extrato sobre estas serpentes. Os resultados comprovam que os achados populares sobre a atividade antiofídica e repelente da *Petiveria alliacea* L., obtidos a partir do levantamento sobre o modo de utilização de plantas medicinais, possuem fundamentação científica favorável e contribuem para a valorização dos conhecimentos populares sobre a planta. Ademais, este estudo apresentando resultados positivos sobre a atividade biológica da planta a partir do conhecimento popular, acrescenta valor à biodiversidade do Cerrado Tocantinense, valorizando os costumes e as práticas socioambientais sustentáveis.

Palavras-chaves: Antiofídico. Plantas Mediciniais. Envenenamento Botrópico. Erva Tipi.

ABSTRACT

The study of popular medicine involves different areas of knowledge and understanding about the habits and customs of communities, while allowing research on plant species and the practices used with it. In this line, this study did a survey about popular medicinal options used by professionals and users of Primary Care in Palmas-TO, and the results showed the low adherence in the use of these resources among participating prescribing professionals. Among users, it was found that there is evidence of consumption of medicinal plants in addition to popular knowledge of various options with antiophidic activity. One of the cited plants was the *Petiveria alliacea* L., popularly known as *Tipi* herb, or *Guinea* herb, or *Amansa Senhor* herb, indicated as having antiophidic and snake repellent activities. This plant became part of the study with the objective of scientifically demonstrating whether the popular findings could be proven in a controlled experimental environment. Thus, it was analyzed qualitatively and a phytochemical composition of its crude alcoholic extract was investigated, showing the presence of phenolic compounds such as flavonoids, alkaloids, saponins and coumarins. In parallel, toxicity was assessed at doses of 300 mg/kg and 2000 mg/kg orally administered in mice and no lethal or acute toxic effects were observed at these doses. The investigation of the antiophidic activity of the extract was performed via oral administration in mice, at a concentration of 1000 mg/kg, against a mixture of poisons extracted from *Bothrops moojeni* snakes from Cerrado Tocantinense. A chromatographic analysis of this mixture revealed the majority of proteins in the regions of disintegrins, phospholipase A2, serinoproteases, metalloproteases PI and PIII and type lecithin. The biological activity on the formation of edema in the paw of mice was clearly evidenced, whereas the activities on myotoxic and hemorrhagic effects and the coagulopathy triggered by the mixture of poisons, had no different effects from the control groups. In another unprecedented experimental protocol, the extract's repellent activity against the *Bothrops moojeni* snakes was investigated, which revealed that the extract's repellent effect on these snakes. The results prove that the popular findings on the antiophidic and repellent activity of *Petiveria alliacea* L., obtained from the survey on the way of using medicinal plants, have a favorable scientific basis and contribute to the valorization of popular knowledge about the plant. In addition, this study raises positive results about the biological activity of the plant from popular knowledge and adds value to the biodiversity of the Cerrado Tocantinense, valuing customs and sustainable socioenvironmental practices.

Key-words: Antiophidic. Medicinal Plants. Bothropic Poisoning. Tipi herb

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Visualização da fosseta loreal na serpente <i>Bothrops moojeni</i>	43
Figura 2 Site de apresentação da pesquisa e hospedagem do formulário sobre a utilização da medicina tradicional no SUS de Palmas-TO	53
Figura 3 Vegetal <i>Petiveria alliacea</i> L.	57
Figura 4 Ilustração da extração dos compostos naturais presentes na amostra da <i>Petiveria alliacea</i> L. sob solvente álcool etílico a 80%	58
Figura 5 Caixas com os grupos de camundongos no período de observação.....	67
Figura 6 Amostra do <i>pool</i> de venenos de serpentes <i>Bothrops moojeni</i>	70
Figura 7 Compartimentos interligados para análise do deslocamento das serpentes	77
Figura 8 Esquema dos quadrantes do complexo para avaliação do deslocamento	78
Figura 9 Formulário modelo para registro do deslocamento das serpentes	79
Figura 10 Eletroforese em gel de poliacrilamida do <i>pool</i> de veneno de <i>Bothrops moojeni</i>	98
Figura 11 Análise cromatográfica líquida de alta performance do <i>pool</i> de venenos de <i>Bothrops moojeni</i>	99
Figura 12 Representação experimental dos halos hemorrágicos produzidos pelo envenenamento do tratamento com extrato alcoólico da <i>Petiveria alliacea</i> L. e envenenamento com o <i>pool</i> de venenos de serpentes <i>Bothrops moojeni</i>	105
Gráfico 1 Escores dos parâmetros de avaliação da toxicidade do extrato alcoólico de <i>Petiveria alliacea</i> L. após administração oral e 14 dias de observação	94
Gráfico 2 Variação das médias dos pesos dos camundongos após administração oral em dose única do extrato alcoólico de <i>Petiveria alliacea</i> L. e 14 dias de observação	95
Gráfico 3 Coeficiente em porcentagem de relação peso dos órgãos pelo peso corporal total após administração oral em dose única do extrato alcoólico de <i>Petiveria alliacea</i> L. e 14 dias de observação	97
Gráfico 4 Atividade enzimática da creatina quinase plasmática com tratamento oral do extrato de <i>Petiveria alliacea</i> L. (1.000 mg/kg) em camundongos envenenados com <i>pool</i> de venenos de serpentes <i>Bothrops moojeni</i> (50µg de veneno).....	101
Gráfico 5 Determinação da atividade hemorrágica em camundongos tratados com <i>Petiveria alliacea</i> L. (1.000 mg/kg) e envenenamento botrópico (38 µg de veneno).	104
Gráfico 6 Determinação da atividade de neutralização de edema de pata (E%) da <i>Petiveria alliacea</i> L. (1.000 mg/kg) e envenenamento botrópico (1,8µg de veneno).	106

Gráfico 7 Deslocamento circadiano das serpentes na ausência e presença do extrato da <i>Petiveria alliacea</i> L.....	110
Gráfico 8 Escores da avaliação de deslocamento das serpentes, na padronização (três primeiros dias) e no teste (dois últimos dias) apresentados em média \pm desvio padrão.....	111
Quadro 1 Reações químicas propostas para a avaliação fitoquímica qualitativa do extrato alcóolico da <i>Petiveria alliacea</i> L.....	60
Quadro 2 Grupos experimentais de análise da toxicidade do extrato da <i>Petiveria alliacea</i> L.	66
Quadro 3 Parâmetros de comportamento analisados nos camundongos.....	68
Quadro 4 Grupos experimentais para avaliação da atividade biológica do extrato da <i>Petiveria alliacea</i> L.....	72
Quadro 5 Indicações clínicas dos profissionais de saúde considerando plantas medicinais como recursos utilizados. Dados coletados entre 2018 e 2019	85
Quadro 6 Medidas morfométricas das serpentes <i>Bothrops moojeni</i> capturadas para realização do experimento de análise de repelência	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Quantidade de respostas obtidas durante a realização do estudo	82
Tabela 2	Respostas dos profissionais conforme formulário disponibilizado nas unidades básicas de saúde do município em 2018 a 2019	83
Tabela 3	Respostas dos usuários conforme formulário disponibilizado nas unidades básicas de saúde do município em 2018 a 2019	84
Tabela 4	Relação de plantas medicinais antiofídicas descritas pelos usuários do SUS do município de Palmas/TO. Dados coletados entre 2018 e 2019	89
Tabela 5	Resultados da análise fitoquímica qualitativa do extrato bruto da <i>Petiveria alliacea</i> L., sob método de extração com solvente hidroalcoólico (etanol a 80%)	91
Tabela 6	Escores dos parâmetros comportamentais após 14 dias de observação	93
Tabela 7	Médias das variações dos pesos dos camundongos em gramas (\pm desvio padrão) após administração oral em dose única do extrato alcoólico de <i>Petiveria alliacea</i> L. e 14 dias de observação	95
Tabela 8	Média de peso dos órgãos dos camundongos em gramas após administração oral em dose única do extrato alcoólico de <i>Petiveria alliacea</i> L. e 14 dias de observação.....	96
Tabela 9	Coefficiente em porcentagem do peso dos órgãos pelo peso corporal total após administração oral em dose única do extrato alcoólico de <i>Petiveria alliacea</i> L. e 14 dias de observação	96
Tabela 10	Determinação do tempo de coagulação em camundongos tratados com <i>Petiveria alliacea</i> L. (1.000 mg/kg) e envenenamento botrópico (2,8 μ g de veneno)	102
Tabela 11	Teste <i>t-student</i> das médias do deslocamento do compartimento 2 (extrato da <i>Petiveria alliacea</i> L.) Comparado com os demais compartimentos	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGLA-EDDnp	Substrato Análogo Sintético da Bradicinina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária em Saúde
Atm	Atmosfera
AU	Unidades de Absorbância
CaCl ₂	Cloreto de Cálcio
CAPP	Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa
CC	Comprimento da Cauda
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CK	Creatina Quinase
Clae	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
cm	Centímetros
COBEA	Comissão Nacional de Bem-Estar Animal
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CRC	Comprimento Rostro Caudal
CT	Comprimento Total
CTL	Tipo Lectina
Dis	Desintegrinas
E %	Porcentagem de Edema
ETOH	Álcool Etílico
FeCl ₃	Cloreto de Ferro III
FESP	Fundação Escola de Saúde Pública
FRET	Fluorescência de Transferência
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
h	Hora
H ₂ SO ₄	Ácido Sulfúrico
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HTO	Herbário do Tocantins
i.p.	Intraperitoneal
i.pl.	Intraplantar
KDa	Quilo Dalton
KOH	Hidróxido de Potássio

L-BAPNA	N α -benzoyl-arginyl-p-nitroanilide
mg	Miligrama
mg/kg	Miligramas por Quilo
min	Tempo em Minutos
mL	Mililitro
mm ²	Milímetros Quadrados
n	Número de Cobaias no Grupo Experimental
NaCl	Cloreto de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
NH ₄ OH	Hidróxido de Amônio
NOB	Nitro-3-octanoyl-benzoic acid
°C	Graus Centígrados
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PPGCiamb	Pós-Graduação em Ciências do Ambiente
pH	Atividade de Íons Hidrônio.
PLA ₂	Fosfolipase A ₂
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PS	Pata com Salina
PV	Pata com Envenenamento
PVC	Policloreto de Vinil
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RGB	Red Green Blue
RP-HPLC	Liquid Chromatography and Reverse-Phase Separation
RPM	Rotações por Minuto
SBCAL	Sociedade Brasileira de Animais de Laboratório
SDS	Dodecil Sulfato de Sódio
SISBIO	Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade
SISGEN	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional
Sol.	Solução
SUS	Sistema Único de Saúde

SVMP	Metaloproteinases
SVSP	Serinoproteinases
TC	Tempo de Coagulação
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFA	Ácido Trifluoracético
Tris-HCl	Tris(hydroxymethyl)aminomethane hydrochloride
U/L	Unidades por Litro
UBS	Unidade Básica de Saúde
UETZ	The Reptile Database
UFT	Universidade Federal do Tocantins
UV	Raio ultra violeta
v.o	Via Oral
v/v	Volume/Volume
µg	Micrograma
µL	Microlitro
<i>i.m</i>	Intramuscular
<i>i.v</i>	Intravenoso
<i>i.d</i>	Intradérmica

SUMÁRIO

MEMÓRIAS SOBRE O CURSO DE DOUTORADO NO CIAMB.....	20
1 INTRODUÇÃO	22
1.1 JUSTIFICATIVA.....	25
1.2 OBJETIVOS.....	27
1.2.1 <i>Objetivo Geral</i>	27
1.2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	27
2 CONCEITOS GERAIS E ESTADO DA ARTE	28
2.1 PLANTAS MEDICINAIS	28
2.2 AS PLANTAS COMO RECURSOS TERAPÊUTICOS	31
2.3 AS POLÍTICAS DE PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES NO SUS	33
2.4 A FLORA DO CERRADO TOCANTINENSE	36
2.4.1 <i>Sobre a flora geral do cerrado</i>	36
2.4.2 <i>Sobre a <i>Petiveria alliacea</i> L.</i>	36
2.5 AS SERPENTES DO CERRADO, O VENENO E OS ACIDENTES	38
2.5.1 <i>Aspectos gerais sobre as serpentes</i>	38
2.5.2 <i>Mecanismos sensoriais das serpentes</i>	40
2.5.3 <i>Abordagem mística sobre as serpentes</i>	44
2.5.4 <i>Aspectos sobre os venenos das serpentes</i>	46
2.5.5 <i>Aspectos do envenenamento por serpentes do gênero <i>Bothrops</i></i>	48
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
3.1 LEVANTAMENTO SOBRE A MEDICINA POPULAR E ANTIOFÍDICA NO SUS EM PALMAS-TO	52
3.2 PRODUÇÃO DA MATÉRIA PRIMA DE <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L.	55
3.2.1 <i>Coleta, identificação e secagem</i>	56
3.2.2 <i>Preparação do extrato bruto da <i>Petiveria alliacea</i> L.</i>	58
3.3 DETERMINAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L.	59
3.3.1 <i>Detecção dos açúcares redutores</i>	60
3.3.2 <i>Determinação de taninos</i>	60
3.3.3 <i>Determinação de saponinas espumídicas</i>	61
3.3.4 <i>Determinação de esteroides e triterpenoides</i>	61
3.3.5 <i>Determinação dos compostos fenólicos</i>	62
3.3.6 <i>Determinação de flavonoides</i>	62
3.3.7 <i>Determinação de cumarinas</i>	63
3.3.8 <i>Determinação dos glicosídeos antraquinônicos</i>	63
3.3.9 <i>Determinação dos alcaloides</i>	63

3.4 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO EXTRATO DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L.	65
3.5 ATIVIDADE BIOLÓGICA DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L. E DO POOL DE VENENOS DE SERPENTES <i>BOTHROPS MOOJENI</i>	70
3.5.1 <i>Os venenos do pool de Bothrops moojeni</i>	70
3.5.2 <i>Caracterização química do pool de veneno de serpentes Bothrops moojeni</i>	71
3.6 ATIVIDADE BIOLÓGICA DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L. E DO POOL DE VENENOS DE <i>BOTHROPS MOOJENI</i>	72
3.6.1 <i>Avaliação sobre a atividade miotóxica</i>	73
3.6.2 <i>Avaliação sobre a atividade desfibrinogenante</i>	73
3.6.3 <i>Avaliação da atividade hemorrágica</i>	74
3.6.4 <i>Avaliação sobre a neutralização do edema de pata</i>	74
3.7 ATIVIDADE REPELENTE DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L. FRENTE À <i>BOTHROPS MOOJENI</i>	75
3.7.1 <i>Captura e cuidados com as serpentes em cativeiro</i>	75
3.7.2 <i>Características do campo de teste</i>	76
3.7.3 <i>Ambientação das serpentes na área de teste</i>	78
3.7.4 <i>Análise do padrão de deslocamento das serpentes</i>	79
3.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	80
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	82
4.1 EMPREGO DA MEDICINA TRADICIONAL NO SUS E NOS ACIDENTES OFÍDICOS EM PALMAS-TO	82
4.2 PERFIL FITOQUÍMICO DO EXTRATO BRUTO ALCÓOLICO DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L.	90
4.3 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DOS EXTRATOS DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L.	92
4.4 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO POOL DE VENENOS DE SERPENTES <i>BOTHROPS MOOJENI</i>	97
4.5 ATIVIDADE BIOLÓGICA DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L. E O ENVENENAMENTO COM POOL DE VENENOS DE SERPENTES <i>BOTHROPS MOOJENI</i>	100
4.5.2 <i>Análise sobre a atividade coagulante</i>	102
4.5.3 <i>Análise sobre a atividade hemorrágica</i>	103
4.5.4 <i>Análise sobre neutralização do edema de pata em camundongos</i>	105
4.6 ATIVIDADE REPELENTE DO EXTRATO DA <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L. PARA AS SERPENTES <i>BOTHROPS MOOJENI</i>	108
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
6 PERSPECTIVAS	114
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
APÊNDICE A – QUESTÕES UTILIZADAS NO FORMULÁRIO	136
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	141
ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA.....	142
ANEXO 2 AUTORIZAÇÃO PARA ATIVIDADES COM FINALIDADE CIENTÍFICA.....	143
ANEXO 3 AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO	146

ANEXO 4 AUTORIZAÇÃO DO NO SISTEMA DE GESTÃO DE PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO - SISGEN	151
ANEXO 5 TERMO DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NA FUNDAÇÃO ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DE PALMAS-TO – FESP	152
ANEXO 6 TERMO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DA FESP.	153
ANEXO 7 FICHA DE DEPOSITO DE EXSICATA NO HERBÁRIO DA UNIVERSIDADE DO TOCANTINS - CAMPO DE PORTO NACIONAL.....	159
ANEXO 8 FOTOS.....	160

MEMÓRIAS SOBRE O CURSO DE DOUTORADO NO CIAMB

Ao apresentar este estudo de doutorado, gostaria de ter certeza de estar demonstrando também que estes resultados carregam conjuntamente o orgulho e a satisfação com os quais trilhei estes caminhos. Gostaria de lembrar da importância e dos sentimentos de valorização intelectual que as convivências e os processos de aprendizado me proporcionaram, independente da minha devolutiva ou das expectativas atendidas ou frustradas.

O programa de Pós-Graduação em Ciências do Ambiente, que me acolheu amigável e sem reservas, tolerante ao meu desconhecimento na área, foi promotor de marcos de mudanças conceituais pessoais sobre como considerar e se relacionar com a biodiversidade. Mostrou como ampliar o conceito sobre o homem e a sociedade, além de compreender de maneira interdisciplinar sobre as reações do conhecimento e das culturas.

Sendo aluno do curso, entrei com habilidades de pesquisador na área da farmácia e bioquímica e, durante as aulas de Cultura, Sociedade e Meio Ambiente, Ecologia, inclusive na área das línguas com as aulas em inglês, posso destacar como elevei a percepção sobre a construção interdisciplinar do conhecimento. As aulas de Seminários Integrados I e II foram extremamente importantes para a ampliação no entendimento sobre os conceitos da complexa e dinâmica interdisciplinaridade do conhecimento, reconhecendo suas nuances no tema em estudo, e de como é estruturada a relação entre o homem, a natureza, a sociedade e o ambiente ao seu redor.

Cabe destacar a oportunidade de realizar o curso no Instituto Butantã, onde o contato com o manejo das serpentes, a rotina com os pesquisadores, além do aprendizado sobre a tecnologia aplicada no estudo das serpentes e da Toxinologia foram vitais para dar andamento na comprovação das hipóteses levantadas neste estudo.

As disciplinas do currículo obrigatório e as disciplinas optativas como a de Manejo de Animais de Laboratório, de Histologia, de Bioprospecção e, inclusive a de Bioestatística, na qual pude aproveitar até como um colaborador parcial na disciplina, foram de vital importância para agregação de conceitos e capacidades no desenvolvimento do trabalho.

Outro momento importante foi a oportunidade de atuar na organização e participação no Workshop “Rios, Terras e Culturas: Aprendendo com o Sistema Socioecológico do Tocantins”. A qualidade do conteúdo oferecido, do aprendizado obtido durante as discussões, troca de informações, confraternizações e ao assistir as experiências apresentadas por pesquisadores nacionais, pesquisadores de instituições internacionais, além de representantes do governo brasileiro, promotores públicos, de populações indígenas da Amazônia e do setor

elétrico norte-americano, brasileiro, boliviano e peruano, foi valioso para ampliação do entendimento sobre o tema.

A participação em maio de 2019 no 3º Simpósio Anual de Colaborações em Pesquisa em Biodiversidade que ocorreu no Reitz Union, na Universidade da Florida em Gainesville, FL., por ser PPGCiamb, foi muito gratificante. Nessa oportunidade foi possível perceber como é vasto o cenário de pesquisas sobre biodiversidade e como os outros países têm garantido investimentos nessa área.

As coletas de serpentes nas madrugadas, a manipulação dos animais, a construção de uma estrutura inédita para avaliação do comportamento dos animais em cativeiro, bem como as análises da atividade biológica do veneno e do extrato em teste da *Petiveria alliacea* L., nos laboratórios da UFT em Porto Nacional-TO, foram memórias ímpares nessa trajetória.

A viagem para participação do Seminário em Cruzeiro do Sul-AM e a apresentação deste trabalho, foram como uma premiação para este projeto. Nesse evento além de apresentar meu trabalho para grandes autoridades do assunto, pude aprender sobre o estudo das serpentes, conhecer grandes cientistas da área, entender sobre as perspectivas existentes na comunidade científica, além de participar de expedição de captura de serpentes e conhecer mais sobre o bioma amazônico.

A construção do pensamento sobre o tema foi iniciada, uma grande jornada foi realizada e espera-se que novas etapas sejam viabilizadas, sobre como permitir que o conhecimento tradicional seja promotor de valorização das práticas culturais, da oportunidade de produção de controle sobre danos, bem como a busca por medidas de melhoria na proteção da biodiversidade do Cerrado.

A perspectiva de conseguir levantar explicações que possam esclarecer quais são os compostos envolvidos na atividade repelente de serpentes pela *Petiveria alliacea* L., em conjunto com a investigação da atividade biológica e da atividade antiofídica, são estímulos para continuar neste projeto em busca de melhores resultados e concretização dos resultados preliminares já obtidos.

1 INTRODUÇÃO

A utilização da biodiversidade e a construção das relações sociais, em conjunto com a incorporação de tecnologias, influenciam de diferentes formas os relacionamentos. Incorporam práticas, hábitos e costumes que em diferentes níveis de influência, são capazes de modelar cenários e interferir na maneira pela qual as pessoas se relacionam com o ambiente e em comunidade.

Percebe-se que neste vasto e diversificado território, composto de rica diversidade de espécies animais e vegetais, tornou possível instaurar, desenvolver e evoluir relações entre as pessoas que viviam ou que nesses territórios vieram a ocupar.

Assim, reconhecendo e qualificando as potencialidades dessas relações notadamente interdisciplinares, é possível cumprir com o papel da ciência e traduzir o conhecimento do senso comum para o científico, contribuindo inclusive nos processos de emancipação social. Uma vez que respeitando e promovendo interação em prol da sociedade sustentável, estamos garantindo o diálogo entre a ciência e as suas fontes, a cultura e a diversidade de cada povo, o uso dos recursos naturais e a manutenção sustentável dos ecossistemas.

Nesse conjunto de relações, se reconhecem hábitos, costumes e tradições, que também estão ligadas à utilização das propriedades medicinais das plantas aplicadas em busca da solução das injúrias que acometem e influenciam na qualidade de vida das pessoas, além de estar presente na manutenção e no fortalecimento de relações sociais existentes.

O Brasil, pelo tamanho que possui e pelos biomas que hospeda, tem papel importante na construção do entendimento sobre as dinâmicas naturais, processos antrópicos e dos potenciais naturais que pode sustentar e permitir desenvolvimento. Nessa linha que se torna estratégico e oportuno manter, valorizar e resgatar as relações culturalmente presentes e, de forma holística, agregar nas práticas presentes e futuras o reconhecimento e a sustentabilidade destas relações, enquanto se esforça na solução dos problemas recorrentes ou potenciais, dando valor nas especificidades ecológicas e culturais das comunidades.

Com base em conceitos científicos e filosóficos, este trabalho, propõe contribuir na discussão investigando a partir das influências e os hábitos populares na utilização das plantas medicinais com aplicação geral e antiofídica se existem formas de estabelecer resultados experimentais que permitam reconhecimento e respaldo científico sobre o conhecimento popular. Nessa linha, tem-se como universo da pesquisa as dinâmicas da Atenção Básica de Saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte de informação sobre a utilização das

plantas medicinais, os hábitos e costumes populares das pessoas que trabalham ou que utilizam desse sistema, bem como os conhecimentos e práticas utilizadas popularmente na região.

Associado ao entendimento do modo no qual ocorre a utilização de plantas medicinais, buscou-se aprofundar no assunto, pesquisando se existem conhecimentos da medicina popular relacionadas à atividade antiofídica. Esse recorte é justificado no interesse científico e importância das ocorrências de acidentes com serpentes, nas dificuldades associadas à solução dos problemas gerados pelo envenenamento e no relato de plantas medicinais com essas propriedades.

Como resultado imediato desse levantamento foi realizada a descrição de várias plantas com propriedades antiofídicas, mas, uma se destacou pela associação da atividade antiofídica e pela propriedade repelente de serpentes. Esta planta, *Petiveria alliacea* L., foi então utilizada como material de pesquisa para compreensão dos efeitos antiofídicos associados a ela pelo uso popular.

Para compreensão do assunto e das perspectivas levantadas, expandiu-se o tema a partir de fontes primárias como livros, artigos de periódicos, relatórios de pesquisa, patentes, dissertações e teses. Além de fontes secundárias como os manuais, publicações em periódicos de indexação e artigos de revisão, com o intuito de garantir o entendimento sobre os conhecimentos previamente existentes e proporcionar suporte conceitual que é importante para compreensão do assunto.

É nessa linha que esse estudo traz uma sessão inicial que reuniu textualmente esses conceitos, informações e dados para melhor situar o leitor sobre o assunto no decorrer deste trabalho. Foram abordados, em várias perspectivas, temas que envolvem o uso das plantas medicinais e da medicina popular, a história, as características de onde as plantas e as práticas culturais imersas no ambiente, as dinâmicas associadas ao seu uso, o relacionamento com o conhecimento tradicional, popular e com as potencialidades estratégicas de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico, promoção social e as consequências associadas à sua utilização.

Outrossim, também foram abordadas as perspectivas das políticas públicas de saúde, com destaque para as práticas complementares no SUS, onde se enquadra a utilização da medicina tradicional e fitoterápicos, que é de grande relevância. Essas práticas contribuem para fortalecer as relações entre os profissionais e os usuários, expandir as opções medicamentosas e os cuidados de saúde nas comunidades, além de reconhecer as potencialidades da biodiversidade das regiões do país.

Este estudo considerou relevante o entendimento sobre as relações de costumes, os hábitos e as tradições das comunidades, e que em algum momento se relacionam com a

biodiversidade existente no Tocantins, são motivadores para estudar as potencialidades da biodiversidade utilizadas a partir da medicina tradicional. Assim apresentou-se uma sessão abordando a flora do cerrado e destacando as informações especificamente sobre a *Petiveria alliacea* L.

A seguir, tratou também de conhecer sobre as serpentes, assim, foram apontados aspectos da classificação biológica, seu relacionamento com o ambiente, estruturas anatômicas e fisiológicas, em especial aquelas ligadas aos mecanismos sensoriais desses animais. O tópico se apresenta pertinente, porque dentre os objetivos do estudo, um deles é compreender sobre as propriedades repelentes de serpentes da *Petiveria alliacea* L., conforme relato popular.

Como as serpentes reúnem uma série de associações místicas, esotéricas e religiosas associadas à sua imagem, foi inserido uma sessão abordando este tema, para complementar o assunto, antes da apresentação do panorama atual sobre a composição do veneno (peçonha), entre as diferentes espécies desses animais e como desenvolve-se seus efeitos nos organismos envenenados.

Foi apresentado intencionalmente neste estudo, informações epidemiológicas sobre os acidentes com serpentes a nível nacional e regional, para destacar a importância do assunto. Também foram abordados os conceitos e pesquisas sobre os mecanismos, efeitos e propriedades do veneno botrópico, devido a ser essa a espécie estudada nos protocolos de repelência e pelo fato do *pool* de venenos (mistura de venenos coletados em diferentes indivíduos da mesma espécie) utilizados nos ensaios experimentais estar constituído por membros dessa espécie também.

Assim, o caminho metodológico adotado para responder os objetivos da pesquisa, seguiu em quatro etapas distintas. A primeira linha foi direcionada a levantar informações sobre o modo de utilização das plantas medicinais na atenção básica do SUS em Palmas, tanto entre os profissionais como entre os usuários. A segunda linha foi em busca de caracterizar os constituintes fitoquímicos presentes na planta *Petiveria alliacea* L. e os constituintes presentes no *pool* de veneno de serpentes *Bothrops moojeni* utilizados nesse estudo. A terceira linha metodológica, analisou a atividade biológica do extrato da *Petiveria alliacea* L. sobre o envenenamento botrópico. E por fim, a quarta e última linha metodológica, seguiu em busca de determinar se existe a atividade repelente da *Petiveria alliacea* L. frente às serpentes *Bothrops moojeni*.

Após a apresentação dos caminhos metodológicos, trouxemos os resultados obtidos no levantamento e nas análises experimentais utilizando figuras, gráficos, quadros e tabelas. Juntamente com os resultados foi inserido a discussão sobre o que cada um representa, como a

interpretação desses resultados colabora respondendo os objetivos do trabalho, relacionando com a literatura científica associada.

Após as conclusões, está apresentada a bibliografia consultada. Os termos, os formulários e as documentações de autorização em comitês, bem como os registros de gestão de patrimônio genético, a autorização de coleta e utilização de animais e dos vegetais, além das fotos e ilustrações produzidas durante o estudo, estão apensadas em forma de apêndices e anexos.

1.1 Justificativa

As práticas populares que vêm sendo reconhecidas nos casos de envenenamentos com serpentes e o uso de plantas medicinais, sendo usadas ou não, como coadjuvantes à soroterapia ou como medicamentos alternativos, quando na falta do antiveneno, são de considerável importância tanto para as comunidades que as utilizam, quanto para a alimentação das potencialidades científicas de bioprospecção.

Essas práticas e conhecimentos são por vezes associadas a valores culturais, tradicionais ou até mesmo a simples hábitos populares. Condições que depositam interesse e importância ao assunto, mesmo que nunca tenham sido testadas ou chanceladas pela medicina moderna e convencional

É sabido que os acidentes são prevalentes em todas as regiões no país e fazem parte do grupo de agravos negligenciados, com especial importância na região norte, pois repercutem em sequelas e danos importante sobre as comunidades afetadas. O desenvolvimento de estudos desta natureza, fortalece o SUS, pois contribui com estratégias que poderão melhorar a qualidade de vida das pessoas e ações inclusivas na APS, tornando promissoras as opções que reconhecem e valorizam o fortalecimento dos elos sociais da comunidade com seus valores culturais e hábitos populares com as estratégias de saúde.

O reconhecimento e as potencialidade das plantas medicinais na Atenção Primária de Saúde, não concentra um objetivo único, ela incorpora sentidos na redução de custos, desenvolve o resgate dos saberes tradicionais e nos hábitos populares circulantes na população, na valorização e preservação da biodiversidade local, na promoção do desenvolvimento social com estímulo para as ações intersetoriais e interdisciplinares, além da oportunidade da educação em saúde e da participação social.

Dentre os fatores importantes que justificam a necessidade de estudos nessa área, destaca-se a importância na utilização e dos benefícios das plantas medicinais, em meio a

enorme diversidade de cenários e condições de acesso e de saúde das comunidades. Ao considerar que apesar das estratégias do Ministério da Saúde visarem distribuir imunobiológicos nas regiões distantes, esta por vezes é deficiente, tornando necessário a consideração sobre os tratamentos alternativos e complementares ao atendimento deste agravo em especial.

Quando os medicamentos populares são requisitados, sua aplicação terapêutica se dá baseada em valores tradicionais, culturais e hábitos populares. E são esses recursos que vão ser usados para neutralizar as atividades hemorrágica, fosfolipásica, edematogênica, desfibrinante e coagulante que o veneno induz no acidentado enquanto o tratamento convencional está ausente ou distante.

Nessa linha, o estudo associado ao modo de utilização, ao reconhecimento dos valores associados no uso, bem como dos mecanismos fisiológicos envolvidos nos efeitos das plantas, são importantes e necessários para garantir o estímulo e a utilização da medicina tradicional como uma alternativa viável, de forma segura e de melhor aceitação pelos profissionais de saúde.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Estudar o modo de utilização das plantas medicinais na perspectiva geral e principalmente antiofídica, os compostos bioativos da planta *Petiveria alliacea* L., sua atividade biológica no envenenamento botrópico e de repelência de serpentes.

1.2.2 Objetivos Específicos

- 1) Determinar o modo de uso das plantas medicinais e antiofídicas na comunidade de profissionais e usuários da Atenção Básica no SUS em Palmas-TO;
- 2) Realizar a caracterização fitoquímica do extrato alcoólico bruto da *Petiveria alliacea* L.;
- 3) Determinar a atividade biológica do extrato alcoólico bruto da *Petiveria alliacea* L., *via* oral em camundongos sob envenenamento do *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni*;
- 4) Determinar a atividade repelente do extrato alcoólico bruto da *Petiveria alliacea* L. frente às serpentes *Bothrops moojeni*.

2 CONCEITOS GERAIS E ESTADO DA ARTE

2.1 Plantas Medicinais

A utilização de plantas não é fato novo na história da humanidade. Conforme Lietava (1992), existem evidências de plantas sendo utilizadas pelos *Homo neanderthalensis* com finalidades terapêuticas há mais de 60 mil anos. Embora se reconheçam associações de significados em diferentes civilizações, com a magia, o sobrenatural, o paranormal ou mágico religioso, foi devido a importância das propriedades curativas que os estudos da flora prosperaram (ALZUGARAY, 1996; CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

A medicina popular que se define como um sistema médico onde os conhecimentos estão baseados no saber empírico acumulado, transmitido essencialmente pela oratória, ligando-se a ideias e valores ditados pelo consciente coletivo, podendo misturar-se com o contexto sociocultural no qual está inserido e compartilhado pelos seus membros (CAMARGO, 2014).

As práticas populares são fontes importantes e alternativas no cuidado da saúde, principalmente nas comunidades afastadas dos grandes centros urbanos e dos recursos de saúde convencionais. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 80% da população do mundo, em algum momento, já utilizou de recursos terapêuticos naturais. Algumas delas ainda se mantêm essencialmente à base desse arsenal, estimado em 25.000 mil espécies de plantas com propriedades medicinais estabelecidas (ARTHUR et al., 2002; OLIVEIRA; SIMÕES; SASSI, 2006).

Ademais, o uso de plantas representa importante ponto de encontro entre permanências e rupturas culturais, estabelecidas desde os primeiros contatos inter étnicos no processo de formação do povo brasileiro que por vezes ainda é percebida atualmente. Percebe-se que no estreitamento do contato com as sociedades ocidentais, o conhecimento sobre plantas com fins medicinais dos povos tradicionais também passou a incorporar saberes e práticas civilizadas, oriundas, principalmente, da medicina popular europeia e que dentre várias formas de influências também contribuiu para o acréscimo nos inventários sobre estes vegetais (SANTOS, 2000; ANTONIO et al., 2013).

Destarte, as populações, acostumadas a enfrentar com seus próprios recursos enfermidades que às vezes desconheciam, criaram novas técnicas de uso, descobrindo novas finalidades para as plantas que já conheciam, a partir dos dados recém-incluídos no seu dia a

dia. Os saberes consolidaram-se em suas práticas, destacando o uso dos “remédios do mato” como um de seus traços culturais mais marcantes (RIBEIRO, 1995; SANTOS et al., 2007).

O território brasileiro hospeda nos seus biomas e *hotspots* importantes diversidades biológicas vegetais. Estudos de Mittermeier (2004) estimam que dos 1,4 milhões de organismos vivos já descritos pela ciência, 10% deles são encontrados nos biomas brasileiros. A importância da biodiversidade da vegetação brasileira e como o processo de interação das culturas com a biodiversidade regional, pode ser oportuna e de grande valia social, cultural e potencialmente científica e econômica (SILVA, 2014).

Estudos como o de Simões (2004), Zappi et al. (2015) e Cardoso et al. (2017), são importantes e colaboram com o assunto, destacando que aproximadamente 22% das espécies de angiospermas da flora mundial estão particularmente representadas nos biomas tropicais, sendo que o Brasil representa um catálogo genético vegetal de mais de 55.000 mil espécies.

Considerando este enorme patrimônio genético vegetal, estudos como o de Santos et al. (2013) e Bessa et al. (2013), ressaltam que as pesquisas científicas sobre os perfis fitoquímicos, o mapeamento dos compostos bioativos ou das suas funcionalidades reconhecidas popularmente, são muito pouco estudadas cientificamente, condição que repercute na defasagem de entendimento e de reconhecimento sobre as potencialidades existentes, mesmo tendo acesso à maior diversidade vegetal do mundo.

Dos biomas situados no território brasileiro, o Cerrado, menor em tamanho de área quando comparado à Amazônia, apresenta diversidade taxonômica (6.671 táxons nativos, 1.140 gêneros, 170 famílias) maior que a da Amazônia (GOTTLIEB et al., 1996; BEECH et al., 2017; BENDINI et al., 2020) e ainda é pouco explorada cientificamente. Embora seja uma área com importantes ações antrópicas com destaque para a conversão da vegetação nativa em áreas de cultivo, fatores associados diretamente a perda da biodiversidade, ainda possui muitos recursos vegetais presentes e conseqüentemente a possibilidade de bioprospecção (ROCHA et al., 2011; SANO et al., 2019; ALENCAR et al., 2020). Fatos que corroboram com a importância da promoção das pesquisas com plantas medicinais e de sustentar as medidas de conservação dos recursos naturais.

A produção de substâncias (metabólitos secundários) das plantas, está associado ao envolvimento destas em várias funções importantes no vegetal, variando inclusive em quantidade e natureza, também nos diferentes estágios de desenvolvimento ou da estação do ano conforme a função que desempenha (LI et al., 2020). Estes são compostos produzidos para desempenhar ações intrinsecamente ligadas as reações do vegetal aos fatores bióticos e abióticos do ambiente sobre ele, mas também podem estar envolvidos nos processos de reprodução,

desenvolvimento ou na defesa do vegetal. Nessa linha, pode-se destacar os compostos cianogênicos, os alcaloides, os compostos glicosídeos, compostos fenólicos como os flavonoides e terpenos, além dos taninos, saponinas e cumarinas (GOBBO-NETO, 2007; AKULA; RAVISHANKAR, 2011; AHMED, 2017).

Com base no reconhecimento da presença e dos efeitos destes compostos no vegetal, gera-se expectativa sobre a descoberta e a produção de fitoquímicos (CAWAN, 1999; CARDOSO et al., 2019; MAHAJAN, 2020), onde a atividade destes compostos presentes em extratos ou óleos essenciais de plantas medicinais, pode ser mais uma opção para o controle de enfermidades ou patologias envolvendo os seres humanos (ZANELLA et al., 2015; FAKHRI et al., 2020).

Considerando que os valores intrínsecos das plantas medicinais estão associados aos seus efeitos terapêuticos (BADKE et al., 2012), a utilização segura da medicina tradicional exige a necessidade de aprofundar os estudos sobre o perfil dos efeitos fisiológicos sobre os organismos. São reconhecidos os efeitos de simples placebos, até tratamentos importantes como alergias na pele e nas mucosas, distúrbios cardiovasculares, respiratórios, metabólicos, gastrintestinais, neurológicos, alucinógenos, abortivos e em alguns casos outros efeitos tóxicos tão imponentes que são capazes de levar ao óbito (VASCONCELOS; VIEIRA; VIEIRA, 2009; CAMPOS et al., 2016).

É de conhecimento do sistema de saúde brasileiro (SUS) através dos resultados apresentados nas ferramentas de monitoramento de agravos e farmacovigilância como o Sistema de Notificação de Agravos em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) que as plantas também são consumidas pela população sob precárias orientações, expondo-a a riscos, por desconsiderar os impactos ou desconhecer as potencialidades de intoxicação de algumas espécies (ARNOUS et al., 2005; BALBINO et al., 2010; BRIMA, 2017; FARZAEI, et al, 2020).

A Organização Mundial da Saúde, destaca o agravamento dessa situação pela dificuldade de identificar esses eventos adversos das plantas medicinais, tanto pelo usuário, como pelos profissionais de saúde (ARTHUR et al., 2002). Na maioria dos casos, ocorrem erros de diagnóstico e subnotificação devido a não se fazer uma correlação direta do seu uso e os sintomas desenvolvidos.

Posto isso, destaca-se a importância de estudos que colaboram com o reconhecimento terapêutico da flora e também evidenciam possíveis efeitos tóxicos e outros que prejudiquem a segurança no uso terapêutico pretendido. Estudos como os de Albuquerque et al. (2013), que avaliaram a citotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade do extrato aquoso da *Plathymenia*

reticulata (pau de candeia ou pau amarelo), são necessários e colaboram para demonstrar cientificamente o uso seguro das plantas.

Ainda nesse sentido, exemplos como de Nazato et al. (2010), que na utilização de extratos da casca de *Dipteryx alata*, (*baru ou cumaru*) planta nativa do cerrado, relacionaram com êxito o perfil fitoquímico com atividades antifúngicas frente a peçonha da *Bothrops jararacussu*. Chaves et al. (2020), que estudaram a *Hancornia speciosa* Gomes (*mangabeira*) para apresentar sobre sua potencialidade para aplicação na cosmetologia. E estudos de Silva et al. (2020) caracterizando os compostos bioativos presentes nas amêndoas da *Pachira aquatica* Aublet, (*monguba*) revelam a importância dos estudos de investigação dos potenciais medicamentosos contidos na flora do cerrado.

Assim, mostra-se a importância e a necessidade da continuidade dos estudos atuais e o investimento em novos estudos a respeito dos efeitos das plantas com potenciais tratamentos ou coadjuvantes, ainda como protótipos de fármacos mais sofisticados, para fazer frente as várias moléstias que atingem a população.

2.2 As plantas como recursos terapêuticos

Ao considerar o uso das plantas nas práticas culturais tradicionais, abre-se espaço para alterar o prisma no qual é observado pela cultura ocidental atual, sobre o processo de doença e cura. Assim, reconhecendo a expertise medicinal indígena, quilombola, cabocla, africana entre outras culturas, instaladas historicamente no território brasileiro. Devemos considerar o cultismo, o xamanismo, os mitos, a intermedialidade, as práticas e o acúmulo de saberes desenvolvidos sob o contexto de trocas e vivências resultantes da observação sistemática de fenômenos biológicos e ambientais (BALICK; COX, 1996; CERTEAU, 1994; AMANTINO, 2005).

As práticas, os saberes e os costumes terapêuticos elaborados localmente, são tecidos sob um conjunto hierarquizado de relações sociais, de transmissão de conhecimentos mantidos principalmente pela oralidade, em vias de buscar a manutenção da sobrevivência, da organização social e ainda pela preservação da linguagem do seu grupo étnico (MESSIAS et al., 2015). Estes saberes e costumes, integram o rico corpo de conhecimento cultural, que sobrepõem a escolaridade e classe social, alcançando abrangência maior e mais ampla (FRANCISCO, 2017).

Conforme ressalta Geertz (1989), o “homem é um animal amarrado a teias de significados que ele mesmo teceu”. Este, descreve que os hábitos e as práticas culturais podem

ser compreendidos na sua concepção de cultura, como um padrão de significados transmitidos historicamente, incorporado em símbolos, em um sistema de concepções herdadas expressas em formas simbólicas por meio das quais os homens comunicam, perpetuam e desenvolvem seu conhecimento e suas atividades em relação à vida.

Observando que as comunidades tradicionais detêm grande conhecimento sobre a biodiversidade local, fazendo uso dos recursos florestais para subsistência e produção cultural, usufruindo de uma relação repleta de significados individuais com o meio que as cerca (DIEGUES, 2000, 2004; PRADO, 2014). Nessa linha, os estudos etnobotânicos, podem resgatar, registrar atividades culturais e também levantar informações da flora, das propriedades terapêuticas, das potencialidades do ambiente e ainda sustentar argumentos na elaboração de estratégias conservacionistas para o uso desses recursos (ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006; RITTER et al., 2015).

Para uma doença culturalmente definida, o remédio produzido será eficaz naquele momento cultural e ritualístico. Porém, é pouco provável que se mantenha bioativo para uma aplicabilidade universal. Por estas razões que, através da decodificação da correlação entre os conceitos do sistema biomédico convencional e os conceitos da medicina tradicional, pode-se propor hipóteses e otimizar estudos em vias de desenvolvimento de novas drogas ou preparações terapêuticas (ALMEIDA, 2011).

Interessante compreender que no universo dos remédios caseiros e tradicionais, pouco se observa a função preventiva, apenas a necessidade de intervenção curativa. Existe muita confiança depositada nestes saberes, práticas que de tão arraigadas dentro das comunidades detentoras, levam aquela população a procurar primeiro o rezador ou benzedor, e na condição da enfermidade não seja resolvida, então será procurado um atendimento convencional médico ou hospitalar (SANTOS, 2000).

Entre as várias características associadas ao uso das plantas medicinais, a ampla acessibilidade, permite que se criem processos de uso curativos até então desconhecidos, surgindo assim indicações e novos saberes a partir de receitas inventadas ou adaptadas, que até então não eram conhecidas (RIBEIRO, 1995). E com a introdução da medicina moderna, da exposição das comunidades a modelos sociais urbanos-industriais, pode-se considerar ainda que são possíveis surgirem hábitos associados as práticas de saúde locais que não eliminaram o conhecimento tradicional, mas alteraram a finalidade apenas para uso como uma fonte de medicina popular, sendo assim por fim havendo uma complementariedade entre a medicina moderna e a popular (MORS et al., 2000; GIRALDI et al., 2010).

Em outro ponto de vista, estudos vêm demonstrando que a busca pelos recursos naturais, não é exclusivamente por opção popular ou cultural, muitas vezes é a única fonte de medicamento encontrada por vários povoados. Pessoas que moram em locais de pouco acesso a fármacos cientificamente testados, acabam devido a este fato, construindo suas opções e compartilhando com as comunidades próximas, criando um viés de tradição nestas ações (SILVA et al., 2009; NIEHUES et al., 2011; MADEIRO; LIMA, 2015).

Em várias regiões do Brasil essas situações são corriqueiras, fato característico são os acidentes com serpentes. Devido às longas distâncias existentes entre os locais da ocorrência e o atendimento médico, acabam por impedir o tratamento soroterápico com brevidade, potencializando a probabilidade de sequelas e complicações (FREITAS; FERNANDES, 2006; FEITOSA et al., 2015).

2.3 As Políticas de Práticas Integrativas e Complementares no SUS

É fato que a utilização das plantas medicinais, associadas ou não com as práticas tradicionais e/ou populares, podem orientar a busca por conhecimento de novos fármacos. Já na década de setenta, organizações governamentais nacionais como a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) e internacionais como a Organização Pan-Americana de Saúde (Opas) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), vem buscando meios para estimular o reconhecimento da medicina tradicional na saúde de forma geral e principalmente na Atenção Primária de Saúde (APS), como forma de colaborar para a melhoria das condições de saúde das populações nas comunidades em geral (ALMA-ATA, 1978; FERREIRA, 2012; HABIMORAD et al., 2020).

A partir de então, difundiu-se o assunto pelo mundo com recomendações para reconhecimento e consideração para implantação das medicinas tradicionais e práticas complementares no intuito de apoiar as linhas de cuidado em saúde nesses sistemas (HABIMORAD et al., 2020).

No Brasil, abordagens dessa natureza ganharam respaldo a partir da década de 80, principalmente com a criação do SUS. Após a 8ª Conferência Nacional de Saúde (1986), e com a efetivação da descentralização das responsabilidades e da gestão da saúde no âmbito da atenção primária, além da participação popular, onde os estados e os municípios ganharam autonomia na definição de prioridades nas ações em saúde, culminaram também por surgir experiências pioneiras na implantação das práticas integrativas em saúde (JÚNIOR, 2016).

Outras ações com o incentivo governamental como o Programa Farmácia Viva, a Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (RENAFITO) de interesse ao SUS, e o

Memento fitoterápico, que reúne informações sobre o uso de fitoterápicos e características botânicas de plantas medicinais, baseado em evidências científicas, com intuito de auxiliar os profissionais prescritores. A consideração dos fitoterápicos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) são exemplos de estratégias de valorização do uso dos fitoterápicos que permitem além da construção do reconhecimento científico sobre os valores populares regionais, também de fortalecem a relevância sobre a busca e comprovação por conhecimentos científicos na área, o que é importante e útil para a comunidade e essencial no fortalecimento dos cuidados de saúde (PEREIRA et al., 2015; BRASIL, 2009; 2016; 2019-d).

A noção de pluralismo, como reconhecimento da igualdade e diversidade no exercício do poder político, que foi originalmente desenvolvida na Ciência Política, com o fim de defender o princípio de que cidadãos socialmente iguais, em direitos e deveres, podem ser diferentes, em percepções e necessidades pode ser importada para outras áreas (KYRILLOS; FRANCKINI, 2019). Com a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (Portaria nº 971 MS/2006) percebe-se o aproveitamento desse conceito em conjunto com a possibilidade de expandir as práticas populares, no intuito de avançar na expansão da pluralidade e na qualidade da saúde da população brasileira.

Em termos gerais, percebe-se que o desenvolvimento da política em questão no SUS está associada à busca por aprofundamento nas ações em prol do cuidado em saúde, da integralidade da atenção e o acesso aos serviços, além do exercício da cidadania (BRASIL, 2015). As diretrizes e objetivos propostos, apoiam as práticas assistenciais de acolhimento do indivíduo, o somatório de conhecimentos, as habilidades e práticas baseadas em teorias, crenças e experiências culturais, respeitando as singularidades (LEMOS et al., 2018).

As práticas integrativas buscam nas áreas prioritárias da Homeopatia, Medicina Tradicional Chinesa-Acupuntura, Medicina Antroposófica e Plantas Medicinais e Fitoterapia, formas de reconhecer, implantar, operacionalizar o acesso e a utilização dessas opções na rede de cuidado. O Brasil, possui historicamente evidências da ocorrência dessas práticas, sejam associadas à cultura ou recursos alternativos das localidades. Por isso cabe aos gestores dos diferentes níveis de gestão do SUS a busca no aprimoramento, fortalecimento do cenário para inserção da PNPIC nas estratégias de enfrentamento e de promoção de saúde nos territórios (SAAD et al., 2018; RIBEIRO, 2019).

É fundamental que haja articulação intersetorial para a efetivação da política, considerando que a inclusão e a aprovação da PNPIC a partir dos Conselhos de Saúde permitirá alicerçar o futuro e a própria sobrevivência das práticas no cenário do SUS (BARROS, SPADACIO, COSTA; BÉRNILS, 2018). Da mesma maneira que os usuários percebem com

simpatia a inclusão e reconhecem a importância dessas práticas, existe muita desinformação a respeito das condutas, resistências por parte da gestão e entre os profissionais, culminando por vezes na baixa aceitação e inclusão destas temáticas nos cenários de práticas no SUS (MATTOS et al., 2018).

Associado aos fatos políticos, os fatores de cunho técnico melhoraram o entendimento no assunto. A partir de 2006 as mudanças no marco regulatório de controle sanitário das plantas medicinais e da fabricação de medicamentos fitoterápicos vieram facilitar a expansão destas práticas nos cenários de prática do SUS. Em complementaridade a PNPIC, foi aprovada a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos – PNPMF (BRASIL-b, 2006), as quais fomentam pesquisas sobre plantas medicinais e desenvolvimento de fitoterápicos de qualidade, priorizando a proteção da biodiversidade (RODRIGUES, 2016).

Em 2013, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 13/2013 tratando das boas práticas de fabricação dos “produtos tradicionais fitoterápicos” (BRASIL, 2013) e a RDC nº 26/2014 criando a modalidade de “medicamentos fitoterápicos” e “produtos tradicionais fitoterápicos”, considerando inclusive o fator tempo histórico, como fator de comprovação para segurança sanitária para uso humano (BRASIL, 2014).

Esses, entre outros atos regulatórios, favoreceram a consideração da importância do assunto, uma vez que simplificando o processo, permitiu-se aos setores de interesse considerar investimentos dessa área contribuindo no fortalecimento das práticas complementares em busca de registros para fabricação de produtos tradicionais e fitoterápicos (RODRIGUES, 2016).

É pertinente lembrar que as práticas fitoterápicas estão presentes no território brasileiro, desde há muito tempo, ligadas à medicina popular, integração de crenças etiológica e práticas culturais antigas. Observa-se também que o processo de valorização da medicina ocidental em detrimento dos saberes tradicionais, perpassa em larga escala por toda a sociedade. Somando as ocorrências de re-aldeamento dos povos da floresta e a introdução de valores que acompanham os discursos de modernização e urbanização, este processo gera o risco de perda dos saberes que hoje compõem a tradição de uso de plantas medicinais em voga nas classes populares (FERREIRA, 2012).

Dessa maneira, observa-se extrema importância na ampliação do reconhecimento das práticas complementares pelos profissionais ligados às linhas de cuidado à saúde para população. A prática da fitoterapia e de outros recursos culturais tradicionais, podem permitir à população o contato com sua história, resgatando costumes tradicionais e culturais, ao mesmo tempo, que amplia as opções referentes à prevenção e tratamento de agravos e doenças que afetam a população. A associação do conhecimento popular na promoção do desenvolvimento

social com estímulo para as ações intersetoriais e interdisciplinares, além da oportunidade da educação em saúde e da participação social pode repercutir em desenvolvimento social, econômico e cultural (BRASIL, 2012; ANTONIO; TESSER; PIRES, 2014).

2.4 A flora do cerrado tocantinense

2.4.1 Sobre a flora geral do cerrado

O Cerrado é considerado uma das áreas naturais consideradas críticas para conservação, devido a sua riqueza biológica e a pressão antrópica que recebe (BALDUINO et al., 2005; ROCHA et al., 2011; ALENCAR et al., 2020). O biótipo acima citado, possui formação essencialmente de savana, caracterizada pela presença de árvores baixas, inclinadas, tortuosas, com ramificações irregulares e retorcidas e, geralmente, com evidência de queimadas (RIBEIRO; WALTER, 1998). Estima-se que existam em torno de 7.000 espécies de plantas na biodiversidade do Cerrado (FELFILI; JUNIOR, 1992). A flora basicamente é composta por dois grupos de espécies: aquelas da camada lenhosa que podem envolver em torno de 40% da população, que varia de 3-5 m de altura, com cobertura arbórea de 10 a 60%; e as da camada rasteira, com predominância de gramíneas (FELFINI et al., 2002).

Estudos da flora têm produzido conhecimento sobre essa vegetação, contudo trabalhos voltados para uma abordagem comparativa entre amostras de diferentes localidades do bioma evidenciam carência de dados, diante da distribuição espacial de espécies, refletida na grande variabilidade de mosaicos e à medida que estudos científicos evoluem, cada vez mais são consideradas as plantas medicinais com potencial para a fitoterapia. Da mesma maneira que se encontram trabalhos validando os usos na prevenção e cura de diversas moléstias por meio do uso popular e oficial dessas espécies (CASTRO, 1994; ALMEIDA, 1998, 2003; RATTER et al., 2018).

2.4.2 Sobre a *Petiveria alliacea* L.

A *Petiveria alliacea* L. (Foto 1 do anexo 8) é uma planta pertencente à família *Phytolaccaceae*, especificamente um arbusto herbáceo de aproximadamente 1,0 metro de altura, perene, sublenhoso, delgado e ereto. Nativa da floresta Amazônica, das áreas tropicais da América do Sul, Central, Caribe e África, é uma planta medicinal com grande procura e

utilização na América Latina como um todo e também é encontrada nas áreas do cerrado e no nordeste brasileiro (GUERRA et al., 1988; CAMARGO, 2007).

Comumente chamada de *Tipi*, *Erva-de-Guiné*, *Erva-de-alho*, *Amansa-Senhor*, ela possui odor característico que se destaca devido à presença de compostos de enxofre (CASTELLAR et al., 2014). É popularmente utilizada também para fins ornamentais, e eventos ligados a rituais religiosos. Contudo, é com finalidade terapêutica na medicina popular que possui maior importância, uma vez que é reconhecida pelas suas propriedades e amplamente utilizada como recurso no tratamento de ampla variedade de distúrbios da saúde (BERG; SILVA, 1988).

No estudo científico desta planta, são encontradas comprovações dos seus efeitos farmacológicos e propriedades ligadas às atividades inseticidas e nematicidas (JOHNSON, 1997; LAVEZO et al., 2015; AKINTAN et al., 2020), da infusão das folhas e raízes têm propriedades antiespasmódicas, antirreumáticas e anti-inflamatórias (MORALES et al., 2001), também são utilizadas no tratamento da leucemia, do câncer de mama e antitumoral (GARCIA-BARRIGA, 1974; GUPTA, 1995; HERNÁNDEZ et al., 2017). Demonstraram nos estudos de Urueña et al. (2008) baixa toxicidade em fibroblastos humanos, sangue periférico e nas células mononucleares. Outros efeitos como analgésico e anti-inflamatório, inclusive com efeitos sobre a permeabilidade vascular, e sobre a redução na migração de neutrófilos e eosinófilos também já foram observados em estudos experimentais do extrato alcoólico da raiz da planta e administrado oralmente em ratos (LOPES-MARTINS et al., 2002; FALCÃO et al., 2005) Ainda se encontram relatadas atividades antimicrobianas, anti-herpéticas, hipoglicemiante, infecções cutâneas micóticas e psoriásicas (PACHECO et al., 2013).

Segundo Okada et al. (2008), a *Petiveria alliacea* L. possui atividade antioxidante frente aos radicais livres devido à presença, dentre outros, de derivados tiosulfatos e a atividade redutora da peroxidação lipídica. Sendo assim, atua na redução dos danos teciduais frente ao ataque dos radicais livres. Outros efeitos foram relatados em estudos sobre a eficácia medicinal da planta com os efeitos antirreumáticos, antinociceptivos, antimicrobianos (ZAA; VALDIVIA, 2012).

Outros estudos descrevem a utilização tradicional da *Petiveria alliacea* L., associando atividades biológicas importantes, como as raízes que são utilizadas em injúrias associadas a eventos de cólicas, atividade abortiva e diurética, as folhas úteis para febre, reumatismos, infecções na pele e feridas, além de produzir analgesia para dores de cabeça e atividade anti-inflamatória para mordidas de cobras (VENDRUSCOLO; SIMÕES; MENTZ, 2005; MAIA et al., 2020).

O conhecimento popular dessa planta nas regiões do cerrado, fomentou a utilização do extrato das folhas como medicamento para combate aos efeitos de venenos de serpente e uma atividade interessante, que na literatura está extensivamente relatada aos insetos, que é a utilização da planta com a finalidade repelente de serpentes. É sabido que as propriedades repelentes são devidas principalmente à presença de óleos essenciais, geralmente produzidos pelas plantas como metabólitos voláteis (PAVELA; KAZDA; HERDA, 2009). Assim, a investigação desse possível efeito é relevante para alicerçar a importância desta planta no arcabouço da biodiversidade do Cerrado.

Existem relatos na literatura sobre a existência de plantas como a *Sansevieria trifasciata* Prain., a *Barringtonia racemosa* (L.) Spreng. (BASHAR et al., 2010) e a *Muscari commutatum* Guss. (DEY; DE, 2012), apresentadas em estudos de etnofarmacologia em comunidades tradicionais orientais e que são cultivadas ao redor das residências, ou são preparados pós para ser espalhados pelo chão, porque são atribuídas a elas propriedades de repelir serpentes (ABBIW, 1990; HOUGHTON; OSIBOGUN, 1993; KABIR et al., 2014; GIOVANNINI; HOWES, 2017).

Todavia, não foram encontrados estudos relatando investigações sistematizadas sobre este efeito nas serpentes, apenas seus relatos tradicionais. Se as interações químicas repelentes que se reconhece nos insetos, puderem ser também comprovadas com animais ofídicos, obtém-se mais valor a ser agregado na importância destas plantas na biodiversidade da região.

2.5 As serpentes do cerrado, o veneno e os acidentes

2.5.1 Aspectos gerais sobre as serpentes

As serpentes ou ofídios, popularmente conhecidos como “cobras”, são classificadas cientificamente no reino *Animalia*, filo *Chordata*, classe *Reptilia*, ordem *Squamata* e agrupados na subordem Serpentes ou *Ophidia*. Estão classificadas em sete superfamílias, que se dividem em 26 famílias e 27 subfamílias, compondo um plantel mundial de 11.341 espécies de répteis, 3.848 são da ordem *Squamata* (UETZ, 2020).

Atualmente, nos biomas nacionais, há registro de 842 espécies e subespécies de répteis, sendo que desses 442 são serpentes. Condição que destaca o país no 3º lugar em riqueza de espécies de répteis do mundo, atrás da Austrália (1.057) e do México (942) (COSTA; BÉRNILS, 2018).

Os répteis estão distribuídos em 10 famílias, conforme suas características morfológicas, *Anomalepididae* (6 espécies), *Leptotyphlopidae* (14 espécies), *Typhlopidae* (6 espécies), *Aniliidae* (1 espécie), *Tropidophiidae* (1 espécie), *Boidae* (12 espécies), *Colubridae* (34 espécies), *Dipsadidae* (237 espécies), *Elapidae* (27 espécies) e *Viperidae* (28 espécies), representando pouco mais de 8% do total conhecido no planeta e que são endêmicos no território nacional (UETZ, 2020).

As representantes das serpentes brasileiras estão classificadas conforme suas características morfológicas, como membros de quatro famílias: *Viperidae*, *Elapidae*, *Hydrophiidae* e *Colubridae* (CARDOSO et al., 2003). Nos representantes da família *Viperidae* está o gênero *Bothrops* com 32 espécies. O gênero *Crotalus* possui a representação de 6 espécies e o gênero *Lachesis* possui apenas uma espécie representada. A família *Elapidae* está representada por 29 espécies pertencentes ao gênero *Micrurus* (BRASIL-a, 2006).

O Brasil também possui outras espécies de serpentes, que têm menor importância médica por não serem peçonhentas, mas também são causas comuns de acidentes: *Phylodrias* (cobra-verde, cobra-cipó), *Oxyrhopus* (falsa-coral), *Waglerophis* (boipeva), *Helicops* (cobra-d'água), *Eunectes* (sucuri) e *Boa* (jiboia), dentre outras (SAÚDE, 2001; BRASIL-a, 2006).

A origem evolutiva da classe provavelmente remonta ao Período Cretáceo (há cerca de 125 milhões de anos) e ao desenvolvimento da maior parte das serpentes deve ter ocorrido no Cenozóico. Portanto, são relativamente recentes, sobretudo, levando-se em consideração que os primeiros répteis datam de 260 milhões de anos atrás. Eles mantiveram a característica ectodérmica, e assim necessitam do calor do ambiente para efetuar sua termorregulação. O que não impediu de serem encontradas em quase todo o planeta, preferencialmente nas regiões temperadas e tropicais, sejam terrestres, marinhos, subterrâneos ou arbóreos (OLIVEIRA, 2002).

As serpentes são animais rastejantes, essencialmente carnívoras, alimentam-se de ovos, outros animais, inclusive de outras cobras. Reservam estruturas e aspectos morfológicos característicos da classe, como a forma alongada do corpo, a falta de membros locomotores, escamas epidérmicas cobrindo todo o corpo, não possuem pálpebras móveis e nem ouvido externo (KOCHVA, 1987; CARDOSO et al., 2003).

Dentre as serpentes, existem indivíduos que possuem equipamento inoculador apto para introduzir em suas vítimas, substâncias tóxicas (peçonhas), produzidas em glândulas geralmente localizadas próximos ao aparelho inoculador, por isso pode-se dizer, com base na presença deste aparato fisiológico, que existem serpentes peçonhentas e não-peçonhentas. As presas anteriores das espécies peçonhentas possuem um orifício central ou sulco conectado à

glândula de peçonha, que é responsável pela inoculação da peçonha em volume suficiente para cumprir sua função em suas vítimas (KOCHVA, 1987; GOMES; PUORTO, 1994; FRY et al., 2012; NELSEN et al., 2013; WEINSTEIN et al., 2015; VALENTE et al., 2018).

Outro fator biológico decisivo para definição de ser uma espécie peçonhenta e outra não peçonhenta está na presença da fosseta loreal (exceto no gênero *Micrurus*), de pupilas em fenda, da cabeça destacada do corpo, da cauda que afina abruptamente, normalmente possuem hábitos noturnos e costumam ser vagarosas, caçando especialmente por espreita. Já as serpentes não peçonhentas, não apresentam presas anteriores e fosseta loreal, possuem pupilas circulares, a cabeça não é destacada do corpo e a cauda afina progressivamente. Os hábitos são essencialmente diurnos e costumam ser ágeis e caçar por exploração (PINHO; PEREIRA, 2001; COSTA et al., 2005).

Dentre as serpentes existe também a troca periódica da pele, processo chamado de “muda”, onde geralmente ela desprende-se inteira, começando pela borda dos lábios. Existem vários objetivos biológicos para esse fenômeno, o mais evidente é devido ao crescimento do animal. A muda tem início com a interposição de líquido entre a velha e a nova camada epidérmica, que deixa a pele com aspecto esbranquiçado. Normalmente os animais diminuem bastante a atividade neste período, recolhendo-se a cantos tranquilos. Logo depois da “muda”, ficam novamente muito ativas, com um aspecto renovado e cores mais vivas (OLIVEIRA, 2002).

Um aspecto importante que pode ocorrer entre as espécies de serpentes é o dimorfismo sexual, revelado em diferentes maneiras (RIVAS; BURGHARDT, 2001; ROCHA; FURTADO 2005). Para várias espécies, o dimorfismo está relacionado ao volume e tamanho do corpo, a forma e tamanho da cabeça (VINCENT; HERREL; IRSCHICK, 2004). O tamanho e a massa das glândulas viscerais também são características importantes para a detecção do dimorfismo sexual (KISSNER; SECOY; FORBES, 1998) e, embora não seja consenso científico, existem suspeitas de que os padrões de coloração raramente estão relacionados ao dimorfismo sexual (SAZIMA, 1988; MARQUES et al., 2003; GOUVEIA et al., 2017).

2.5.2 Mecanismos sensoriais das serpentes

As serpentes sempre despertaram fascínio, curiosidade e temor aos olhos dos seres humanos. Provavelmente é devido às características apresentadas para locomoção, estratégias de caça e o modo de alimentação. Sem contar nos recursos desenvolvidos nos sistemas

orgânicos para se esconder, defender, enxergar, escutar e se reproduzir (ZIMMERMAN; RODRIGUES, 1990; ALVES, 2000).

O mosaico do processo evolutivo, sugere que estes animais circulam no planeta há pelo menos 140 milhões de anos. No estudo da história natural, uma característica que se destaca é a diferenciação delas em espécies que se tornaram peçonhentas e outras que permaneceram não peçonhentas como seus ancestrais. As *Caenophidias*, são uma família predominantemente não peçonhentas, já entre a família *Colubridae*, surgiram e seguiram evoluindo derivadas e de modo independente, com peçonhas potentes e especializadas, a *Viperidae* (víboras e crotalíneos) e *Elapidae* (najas e corais) (GREENE; MCDIARMID, 2005; KARDONG, 2016).

Destaca-se neste processo, que o aparelho maxilar sofreu modificação bastante extensas, tornando-se um instrumento adequado para a injeção de toxinas produzidas em uma glândula de veneno, que também foi se especializando. Já a modificação de outras partes morfológicas foi menos drástica, a exemplo das vértebras das serpentes peçonhentas, que pouco se modificaram em relação aos ancestrais não peçonhentos. E ainda as escamas que praticamente não se modificaram no processo evolutivo destes répteis (BERNARDE, 2014; KARDONG, 2016).

As informações sobre os hábitos e comportamentos das serpentes no seu micro e macroambiente, continuam carentes de estudo, principalmente nas regiões tropicais. De qualquer forma, já pode se aferir alguns padrões como comportamentos de defesa, de deslocamento arborícola ou rastejo, realizado preferencialmente em vias subterrâneas, utilizando o subsolo com suas nuances, túneis e buracos para habitar, refugiar e sobreviver. Ainda se vê que a procura ativa por presas é preferencial entre as espécies, ao passo que a tática de espreita é utilizada por um grupo reduzido de serpentes (MARTINS et al., 1994; PRUDENTE; MOURA-LEITE; MORATO, 1998; BERNARDE et al., 2012).

Quanto aos sentidos utilizados pelos *colubrídeos* durante a caça, as espécies diurnas parecem utilizar-se da visão para localizar suas presas, já as serpentes de hábitos noturnos parecem utilizar-se de quimiorrecepção e os viperídeos ainda de termorrecepção. Mas não se descarta que alguma espécie possa utilizar mais de um dos sentidos durante a caça (MARTINS et al., 1994).

Em geral, as serpentes com pupila do olho redondo apresentam atividade diurna e as serpentes com a pupila vertical ou elíptica são noturnas. O fato de uma cobra apresentar a pupila do olho vertical ou elíptica (ou em fenda) não necessariamente a define como uma espécie peçonhenta, pois os boídeos (sucuris, salamantas e jiboias) e vários *colubrídeos* e *dipsadídeos*

apresentam olho com essa característica, contudo não são noturnas, nem peçonhentos (MOSMANN, 2001).

Como a maioria das serpentes possui a visão muito deficiente, com raras exceções entre as espécies arborícolas, elas não conseguem visualizar a partir de certa distância e mesmo de perto não distinguem perfeitamente as imagens. Nesse sentido, é necessário destacar que as serpentes não possuem ouvido externo ou membrana timpânica. Esta condição, em conjunto com a ausência de respostas a sons aéreos, levou à opinião geral de que as serpentes são totalmente surdas. No entanto, elas possuem ouvido interno e escutam dentro de um espectro limitado de baixas frequências (100 a 700 Hz) (MOSMANN, 2001; OLIVEIRA; MARTINS, 2001).

As serpentes também são bastante sensíveis às vibrações sonoras transmitidas pelo solo, compensando parcialmente a limitação visual e auditiva. Os pontos sensíveis no corpo, pele por baixo das escamas, a nuca, a região da cloaca, a língua bífida e a mandíbula, quando encostadas ao solo, fazem o animal sentir por vibração a aproximação de outros animais, pelas pisadas e movimentos. Captando essas vibrações do solo, transfere-as ao osso chamado “columela”, que liga a base do corpo à caixa craniana do animal, fazendo-a como se pudesse sentir o som e não ouvir (MARTINS et al., 1994).

Em geral, o sentido mais desenvolvido das serpentes é o olfato, permitindo que esses animais se orientem e se comuniquem por meio da quimiorrecepção em lugar da visão e da audição. Um sistema complexo formado pela língua, repleta de botões gustativos e de um órgão vomeronasal (órgão de Jacobson) são responsáveis por responder a presença de substâncias químicas que entram na boca, envolvido principalmente na detecção de sinais de feromônios (substâncias químicas sociais da comunicação) (MOSMANN, 2001).

A língua bífida é projetada no ar, por meio de um orifício localizado no lábio inferior e capta partículas odoríferas emitidas pelos animais ou estruturas orgânicas do ambiente, trazendo-as para o interior da boca. A língua é então posta em contato com o órgão localizado no teto da boca e a informação é transmitida ao encéfalo, onde os odores são identificados (KARDONG, 2016).

O órgão de Jacobson é constituído de um tubo fixado ao palatino da serpente, que recebe as partículas químicas que são levadas pela língua até uma membrana extensamente inervada e sensível. Essa captura de partículas em suspensão no ar, culmina por proporcionar ao animal uma leitura da provável presença de outros animais e até mesmo a sua localização. Em serpentes peçonhentas e de vida noturna este órgão é extremamente importante, pois auxilia na busca pelo

alimento, principalmente após terem dado o bote, pois a presa vai morrer a alguma distância da caçadora (KARDONG, 2016).

Algumas serpentes, especialmente da família *viperidae* como cascavéis, jararacas e surucucus ou dos *boídeos* como as jiboias e sucuris, ou *elapidae* como as corais, possuem órgãos especiais sensíveis a produção de calor externo. Fazendo leituras da atividade térmica do ambiente, este sistema extremamente sofisticado é empregado basicamente para aumentar as chances de precisão no bote e sucesso durante a caça (JR; PIRES; FEITOSA, 2016).

Estrutura que está localizada entre as narinas e os olhos, chamada de fossetas loreais, (Figura 1) ou localizada entre as depressões labiais, sendo chamada então de fosseta labial. Este órgão responde à radiação de ondas longas de infravermelho (5.000 a 15.000 nm), sendo especialmente sensíveis ao calor emitido por aves e mamíferos endotérmicos (comprimentos de onda de infravermelho de cerca de 10.000 nm). São órgãos que permitem a percepção de variações mínimas de temperaturas (da ordem de 0,003 °C), auxiliando na localização de presas endotérmicas (ex. roedores) durante a noite (MOSMANN, 2001; KARDONG, 2016)).

Figura 1 Visualização da fosseta loreal na serpente *Bothrops moojeni*



Fonte: Trevisan, 2021

2.5.3 Abordagem mística sobre as serpentes

As serpentes sempre suscitaram um rico e variado repertório de mitos e lendas desde tempos imemoriais. Associadas, simultaneamente, ao cosmo e ao caos, ao mundo celeste e infernal, ao bem e ao mal, representam um dos maiores enigmas da relação simbólica da natureza animal com o humano (RIBEIRO, 2017).

O sentido dessa relação só pode ser compreendido através da imersão nas representações do imaginário nas artes, nas culturas e nas religiões que congregam fantasias, realidades e crenças construídas a partir das experiências que os homens acumularam desde o convívio com répteis pré-históricos gigantescos e ameaçadores até hoje (RIBEIRO, 2017).

Criatura de sangue frio, a cobra sobressai-se de todas as espécies animais, no fim de um longo esforço genético. As serpentes, pelas características anatômicas que possuem, sendo filiformes e flexíveis, capazes de se enrolar em espiral ou em círculo. Ápoda e silenciosa, sem pelos ou plumas, inabilitada para ouvir e ver, impossibilitada de fechar os olhos ou de piscar, pode apenas deslizar concentrada na função primária no ato de se alimentar, tais animais despertam inquietude ao espírito humano (BACHELARD, 1990).

Ao considerar o ritmo dinâmico dos seus ciclos existenciais, mudando de pele periodicamente e fluindo da terra como da água, as serpentes podem se associar à imagem da transformação temporal, representando o poder da vida, engajado na esfera do tempo, e da morte (DURAND, 1997). A capacidade de rejuvenescer com a troca da pele, simboliza o processo de transformação bioenergética engajada na esfera do tempo psicoespiritual, revela uma forma de se compreender a perenidade evolucionar do conhecimento e da emanarção iniciática (CAMPBELL; MOYERS; FLOWERS, 1990).

Alternando entre a fuga e o bote, entre a astúcia e a surpresa, perseguida pelo homem que procura esmagar sua cabeça, este animal representa o triunfo do inconsciente pré-humano sobre a consciência em evolução e continua inspirando imagens substanciais de pavor e de sedução. O imaginário mítico-simbólico da serpente é fruto do conjunto de elementos que resgata as nossas raízes mitológicas, onde encontram-se no reino dos animais e nas infindáveis eras, hoje esquecidas, da caça paleolítica e a nossa psique foi modelada pelos nossos poucos milhões de anos de existência terrestre, destacando os animais como nossos mais velhos mestres (LARSEN, 1987).

A gama de papéis míticos, arquetípicos e simbólicos que a serpente desempenha no imaginário coletivo é devido ao seu tremendo e fascinante mistério que imprimiu medo e encantamento nos homens de todas as épocas e lugares, inspirando-lhes imagens e enredos

fabulosos. Resíduos inconscientes desse medo somados às suas características peculiares, ao mesmo tempo curiosas e sinistras, criaram um ente monstruoso e lhe insuflaram vida longa e resistente na imaginação oriental e ocidental prioritariamente (LARSEN, 1987).

Nelas se expressam, paradoxalmente, malignidade e benignidade que exprimem o conhecimento empírico, factual, do homem entrelaçado com suas experiências psicoespirituais na tentativa de articular formas de superação das dificuldades em certas situações na vida. Seu culto é percebido em quase todas as civilizações antigas e ainda persiste na Índia, na África central, na Oceania e no Oriente (RIBEIRO, 2017).

Para os chineses, hebreus e árabes ela está na origem de todo poder mágico. Foi venerada na antiga Babilônia, no México e em muitos outros lugares do mundo na figura de deuses ofioformes e serpentiformes que representavam a fecundidade da terra, a força criadora, os segredos herméticos, os mistérios infinitos do divino, todavia, apesar da sacralidade que lhe atribuíram, este é o animal ctônico e funerário por excelência (CARDOSO, 2013; LAWRENCE, 1989).

O fato é que as serpentes migraram das cavernas, dos labirintos, dos abismos, das florestas, dos mares, das fontes e dos rios para os templos, para os tronos e para as narrativas míticas e literárias orais e escritas. Os mitos as transfiguraram em deusas, as religiões as transubstanciaram em demônios, as narrativas e as lendas as metamorfosearam em personagens marcantes, a poesia as transformou em musa e o cinema as fez vilãs de sagas inesquecíveis. Dessa forma, a serpente, tão inerte na representação figurada, em pintura ou em escultura, é, portanto, em primeiro lugar, uma imagem literária pura (CARDOSO, 2013).

A imagem das serpentes evidenciou não só um mergulho em fontes primitivas, visando compreender o homem moderno, mas agenciam do ponto de vista cultural, a harmonização entre o primitivo e o civilizado. Assim, a serpente, um mito presente em todas as épocas e culturas ressurgiu, como símbolo da união dos contrários da integridade e plenitude recuperadas da vida, o lugar da transfiguração e da iluminação, do fim, assim como do início da aurora primordial.

As relações existentes entre os mitos de diferentes povos e suas concepções de tempo e espaço, estão vinculados a conhecimentos adquiridos, valores sociais e espirituais, crenças, símbolos, representações místicas, dentre outros. Estes personagens, entidades, ou expressões são mitos fundantes destes povos e revelam cosmovisões diversas, capazes de gerar diferentes maneiras de pensar, sentir, atuar perante as necessidades da vida (BERKENBROCK, 2002; PESSOA, 2005; COSTA, 2009).

2.5.4 Aspectos sobre os venenos das serpentes

Dentre os membros da super família *Colubridae*, as serpentes das famílias *viperidae* e *elapidae* são particularmente importantes nos biomas brasileiros pelo fato de conseguirem associar um eficiente aparato de entrega de veneno (dentição solenóglifa), a produção glandular de potentes peçonhas, especializar habilidades de caça e espreita e demonstrar capacidade de adaptações aos fatores do ambiente.

Em geral, a composição do veneno das serpentes é diversificada, contendo elementos inorgânicos e orgânicos como sais minerais, proteases, hemorraginas, fosfolipases, serinoproteases, hialuronidasas, acetilcolinesterases, além de proteínas de baixo peso molecular como a serotonina, a histamina, outros nucleotídeos, miotoxinas e neurotoxinas. Compostos que em conjunto formam produto biológico extremamente eficiente e com diversas atividades biológicas, bioquímicas e farmacológicas que favorecem a sobrevivência destes animais na natureza (GANS; ELLIOTT, 1968; KOCHVA; NAKAR; OVADIA, 1983; CHIPPAUX; WILLIAMS; WHITE, 1991; TU, 1996; GUTIÉRREZ et al., 1991; GUTIÉRREZ et al., 2005; FURTADO, 2007; ZELANIS et al., 2010).

De maneira geral as peçonhas das serpentes da espécies crotálicas, desencadeiam eventos fisiológicos como a ausência de necrose no local da inoculação, progressiva perda da coordenação motora, com atividade neurotóxica importante, parestesia, torpor, diminuição do tônus muscular, sudorese, insuficiência respiratória, imobilidade do globo ocular e perda da sensibilidade a dor profunda. Outras alterações sistêmicas congestivo-hemorrágicas, com consumo de fibrinogênio, distúrbios na coagulação e sangramentos, necrose hialina, elevação de enzimas necróticas como a creatino quinase e insuficiência renal aguda (PEREIRA, 2001; GUTIÉRREZ et al., 2017; ASATO et al., 2020).

As peçonhas das serpentes laquélicas desenvolvem efeitos análogos ao veneno botrópico com destaque para atividade proteolítica, envolvimento coagulante, hemorrágico, com ações neurotóxicas e de estimulação vagal (PEREIRA, 2001; BERNANRDE; TURCI; MACHADO, 2017).

Já as peçonhas das serpentes botrópicas produzem envenenamentos com efeitos fisiopatológicos envolvendo dor e edema no local da picada, presença de equimose, bolhas e sangramentos no local. Efeitos sistêmicos como a ativação da cascata de coagulação e produção de incoagulabilidade, eventos hemorrágicos por consumo depletivo de fibrinogênio que levam a coagulação intravascular disseminada, além dos efeitos necróticos e proteolíticos teciduais

sistêmicos são frequentemente as causas dos danos nestes eventos (PEREIRA, 2001; SERRANO, 2005; TEIXEIRA et al., 2009; OLIVEIRA, 2020)

As variações nas composições qualitativas e quantitativas dos venenos, são resultados da interação de múltiplos fatores bióticos e abióticos. O somatório de critérios taxonômicos nas famílias, gêneros, espécies, variações inter famílias e intergêneros, populações e até mesmo o sexo, habitat ou a idade adulta e juvenil, variações ontogenéticas, processos evolutivos e de isolamentos geográficos interferem em diferentes graus e estágios na composição final dos venenos (GUTIÉRREZ et al., 1991; CHAVES; GUTIÉRREZ; BRENES, 1992; MACKESSY; WILLIAMS; ASHTON, 2003; ANDRADE; ABE, 1999; GUÉRCIO et al., 2006; ROCHA, FURTADO, 2007; ZELANIS et al., 2010; POST et al., 2020).

Dentre os compostos inorgânicos se destacam na composição dos venenos totais o cálcio, magnésio e zinco, ferro, fósforo e manganês que estão presentes nos venenos de algumas espécies e possuem papel biológico importante como cofatores de enzimas como as nucleotidasas, esterases, proteases, as fosfolipases e as metaloproteases (FURTADO, 2007; JR; SWENSON, 2013).

Já dentre os compostos orgânicos, encontra-se o citrato, que possui importante papel na inibição da atividade das nucleotidasas, esterases, proteases e a fosfolipase A₂ (FRANCISCHETTI et al., 1998). Outros componentes orgânicos são fundamentais para a potência e eficiência dos efeitos do veneno total, são as proteínas de baixo peso molecular ou chamadas amins biogênicas, como a bradicinina, histamina, hidroxitriptamina e a serotonina que atuam na cascata de dor e inflamação do veneno (FERREIRA, 1994; CORASOLLA CARREGARI, 2013; SANTOS et al., 2019).

As proteínas como lectinas e as L-amino oxidases atuam na agregação plaquetária e induzem apoptose (TOYAMA et al., 2004). Enzimas proteolíticas como as metaloproteínas e hialuronidasas que auxiliam na digestão da presa, e produzem efeitos fisiológicos importantes na agressão tecidual, agregação plaquetária, coagulação sanguínea, hemorragia, alteração da pressão sanguínea e no sistema nervoso (MEYER, 1971; SERRANO, 2013; FREITA-DE-SOUSA et al., 2017).

As serinoproteases (*Snake venom serine protease* - SVSP) normalmente associadas aos distúrbios homeostáticos, são muito específicas para seus substratos. As do tipo trombina (*Thrombin-like snake venom serine proteases* - TL-SVSPs) são definidas pela capacidade de clivar fibrinogênio convertendo-o diretamente em fibrina, que se polimeriza formando um trombo, o qual é rapidamente dissolvido pela plasmina (STOCKER; FISCHER; MEIER, 1982).

Esta formação e dissolução repetida de trombos produzem a coagulopatia, levando à incapacidade de formar trombos estáveis (SERRANO, 2013).

A crotamina, assim como outras proteínas, possui efeito miotóxico, neurotóxico, depressor respiratório, liberador de mastócito o que pode estar associado ao seu efeito anestésico, chegando à convulsão e morte (TOYAMA et al., 2004). De maneira semelhante, foram observados efeitos antinociceptivos e anestésicos envolvendo mecanismos periféricos e centrais espinhais envolvendo diretamente receptores nociceptivos (MOREIRA, 2003; MANCIN, 2005). Já as desintegrinas são moléculas que reagem com as integrinas plaquetárias, como o fibrinogênio, inibindo a capacidade da agregação das plaquetas (CALVETE et al., 2005).

As metaloproteinases são abundantes nos venenos e normalmente ligadas a íons zinco, produzem efeitos hemorrágicos, de dermonecrose, de degradação dos fatores de coagulação e de agregação plaquetária, além da facilitação da produção do edema (SERRANO, 2005; FOX 2008; FREITAS-DE-SOUSA et al., 2017).

As fosfolipases, enzimas eletrolíticas, que hidrolisam fosfolipídeos, estão presentes em processos de síntese importantes como das prostaglandinas e nos reparos das membranas (ZELANIS et al., 2010). São divididas em duas classes, as citosólicas e as secretadas, que representam os venenos das serpentes (GUTIÉRREZ; LOMONTE, 1995). Estas enzimas pela hidrólise da cadeia carbonada e da liberação dos ácidos graxos e dos fosfolipídeos, são responsáveis pela ação miotóxica nos tecidos, pela produção do efeito interferente na agregação plaquetária e pela neurotoxicidade percebida nos casos de envenenamento (KINI, 1997).

2.5.5 Aspectos do envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*

Apontado como importante agravo para a saúde pública, os acidentes ofídicos recebem destaque devido a frequência com que acontecem e pela mor-mortalidade envolvida. Segundo Lima et al. (2010) e Ye et al. (2020) a média anual de acidentes ofídicos no Brasil chega a 30.000 mil casos por ano, produzindo grandes danos fisiológicos, sequelas ou até óbitos. Dentre as serpentes brasileiras, 75 espécies são particularmente importantes (15% do total de espécies cadastradas), porque são responsáveis pelas consequências fisiológicas ou sequelas mais graves na ocorrência de acidentes com esses animais.

De maneira geral, a maioria dos acidentes ocorrem com as famílias *Elapidae* e *Viperidae* em quatro gêneros específicos, justamente por isso são considerados os de maior importância médica. São esses o gênero *Bothrops* (*jararacas*), primeira no ranking, sendo responsável

aproximadamente por 86% dos casos de acidentes nos levantamentos epidemiológicos do agravo a nível nacional, e no Tocantins por 88%, seguidas do gênero *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus* que concentram o restante das estatísticas dos acidentes. Entretanto, algumas serpentes consideradas não peçonhentas como a *Cloelia cloelia* (muçurana) podem provocar lesões no local da picada, com complicações graves (BERNARDE, 2014; PARISE, 2016; BRASIL-c, 2019).

A condição epidemiológica desse agravo também é observada no cenário regional tocantinense, estudos revelam que o coeficiente de incidência per capita é de 76,6 acidentes com serpentes para cada 10.000 mil habitantes, ou seja, os acidentes ofídicos apresentam um padrão epidemiológico clássico, como observado em outras regiões do Brasil. Nesses estudos pode-se destacar ainda que os acidentes não preponderantes com as serpentes do gênero *Bothrops* e envolvem mais pessoas do sexo masculino, trabalhadores essencialmente na área rural (PARISE et al., 2016; LEOBAS et al. 2016; FEITOSA et al., 2020; QUEIRÓS et al., 2020).

O antiveneno é o tratamento eficaz para neutralizar os efeitos do envenenamento ofídico, no entanto, o antídoto não age sobre os efeitos locais induzidos no período entre o acidente e o início da utilização do antiveneno. É sabido que os componentes do veneno botrópico causam ativação vários mediadores endógenos em vários níveis fisiológicos, sendo que os de inflamação produzem, edema, dor e destruição tecidual a partir do local da picada e de forma precoce e progressiva, tendendo a produzir sequelas graves e permanentes, morte tecidual, sendo por vezes necessária a amputação ou mesmo inviabilizando vários sistemas e até mesmo a vida do acidentado (RIBEIRO; WALTER, 1998; FONSECA et al., 2004; THEAKSTON; WARRELL, 2006; GUTIÉRREZ, 2009; MAMEDE et al., 2020).

Outrossim, o antiveneno é capaz de neutralizar toxinas dos venenos, mas não é capaz de reverter danos nos tecidos eventualmente causados por mediadores endógenos liberados em resposta ao veneno componentes. Tal fato torna esse tratamento, na maioria dos casos, pouco eficaz contra danos locais causados pela mordida de cobra (GUTIÉRREZ et al., 1989). Além da baixa inibição do dano tecidual local, existe um certo risco de desenvolver reações imunes adversas, sem contar os altos custos de produção e dificuldade de acesso a algumas regiões (GUTIÉRREZ; THEAKSTON; WARRELL, 2006).

Outro aspecto importante, é que o tratamento preponderante para os casos de acidentes com serpentes é a administração intravenosa do soro antibotrópico. Este soro é produzido com um *pool* de venenos da *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus* e *Bothrops neuwiedi*. Essa mistura de venenos tenta garantir a eficácia da reatividade

cruzada entre as toxinas de diferentes venenos botrópicos neste soro e assim ser efetiva ao maior número de serpentes do gênero *Bothrops* (FÉLIX-SILVA et al., 2018).

No entanto, estudos mostram evidências pré-clínicas de que este antiveneno pode não neutralizar completamente as atividades tóxicas induzidas por todos os venenos botrópicos. Provavelmente devido às características ambientais regionais nas quais estes animais vivem (MUNIZ et al., 2000; QUEIROZ et al., 2008; FÉLIX-SILVA et al., 2017).

Normalmente, as toxinas dos venenos das serpentes, incluem as PLA₂, SVMPs e SVSPs. Como essas famílias de toxinas são normalmente multifuncionais, e as diferenças na expressão dos componentes destes venenos repercutem consideravelmente na diversidade dos efeitos tóxicos observados (TASOULIS; ISBISTER, 2017; CARDOSO et al., 2019; LAXME et al., 2019).

Nessa linha, a presença, ausência e a variação na concentração das isoformas nas espécies de serpentes e também entre serpentes da mesma espécie, são fatores que contribuem para que o quadro do envenenamento seja variável. Como a composição dos venenos, refletem na variabilidade das consequências do envenenamento e das patologias resultantes após a picada, sugerindo que mais e novas pesquisas devem ser desenvolvidas para a preparação de um antiveneno botrópico universal.

Por perceber que existem alterações nas proporções e na natureza dos constituintes dos venenos, a busca de alternativas terapêuticas que minimizem esses efeitos, se tornou uma necessidade e consenso entre a ciência e a clínica médica da área (FONSECA et al., 2004). A exemplo do número de acidentes causados por serpentes no Tocantins, 398 casos no ano de 2000, aumentando para 1.070 casos em 2011 e permanece atualmente em torno de 780 acidentes notificados anualmente até 2017 (BRASIL, 2017).

O estudo farmacológico dos venenos é importante sob múltiplos aspectos, pois através destes conhecimentos sobre a fisiopatologia dos envenenamentos, é que se consegue instituir medidas racionais e eficientes nos tratamentos. Além disso o reconhecimento das substâncias presentes no veneno contribui para esclarecer relações taxonômicas entre animais venenosos (MITAKE, 2000).

A ocorrência de morte nos acidentes com essas serpentes geralmente se dá pela falência dos órgãos como consequência da atividade sistêmica do veneno (AMARAL et al., 1986; PEREIRA, 2006). As ações edematogênicas, inflamatórias (FERREIRA, 1979; SILVA; BUTERA; TANJONI, 2007), necrosantes e proteolíticas produzidas pelas proteases, fosfolipases (especialmente a PLA₂), hialuronidases, as metaloproteínas (SVMPs, jararragina, atrolisina-A, HF3 e bothropasina) e serinoproteínas (SVSPs) associadas às ações hemorrágicas,

geram como consequência, lesões nos endotélios produzidas por estas hemorraginas (VITAL-BRAZIL, 1982; FAN; FOS, 1992; GUTIÉRREZ; LOMONTE, 1995; ALBUQUERQUE et al., 2013; FREITAS-DE-SOUSA et al., 2017).

A ação coagulante produzida pela depleção do fibrinogênio e a formação da trombina e fibrina pelas enzimas, que ativam o fator X da cascata de coagulação presente nos venenos, culminam por agravar o quadro dos pacientes afetados pelo envenenamento, por vezes, resultando na morte (NAHAS; KAMIGUTI; BARROS, 1979; MANDELBAUM; ASSAKURA; REICHL, 1984; HOFMANN; BON, 1987; MOURA-a et al., 2015).

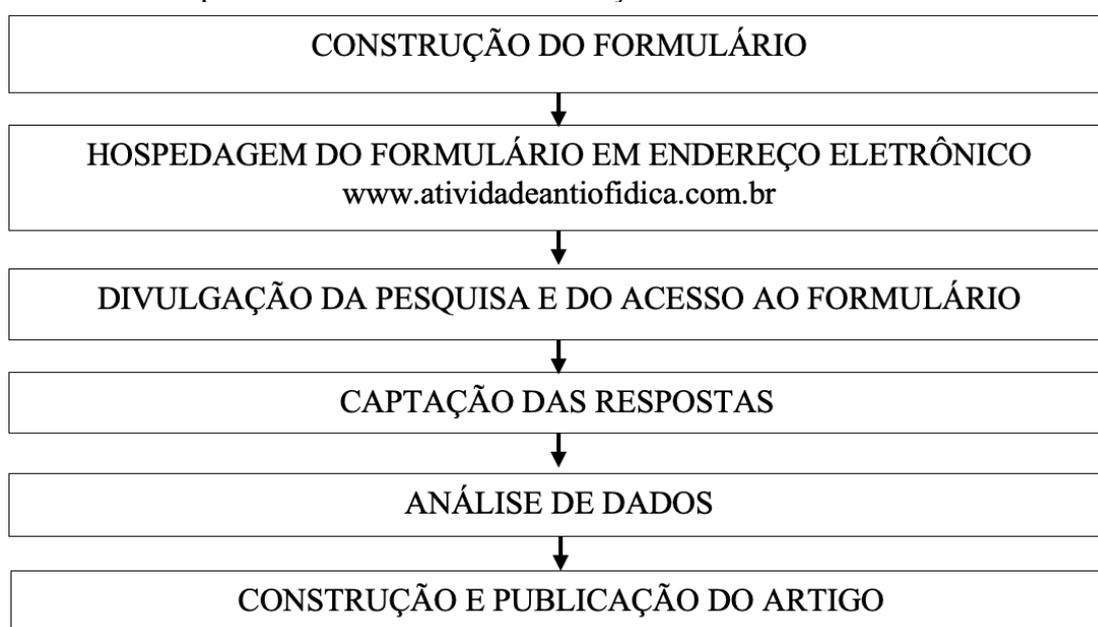
Outro conjunto de ações fisiológicas importantes que agrava o quadro do paciente, podendo ser fatais inclusive, são as alterações no sistema nervoso causadas pelas neurotoxinas. As de atuação pré-sináptica nas terminações nervosas interferem inibindo ou estimulando a liberação da acetilcolina, já as pós-sinápticas, atuam impedindo a fixação da acetilcolina. Em conjunto elas produzem hipotonia muscular, paralisia flácida dos músculos, do tronco, da laringe, da faringe, dos músculos respiratórios e dos membros, e bloqueio das junções neurais (VITAL-BRAZIL, 1982; RODRIGUES-SIMIONI; BORGES; CECCARELLI, 1983; RODRIGUES-SIMIONI et al., 2004; RODRIGUES-SIMIONI et al., 2011; MORAES et al., 2011; MOURA-b et al., 2015).

É necessário considerar que os efeitos sistêmicos relatados não são uniformes e nem constantes, existem muitas variações ambientais, ontogenéticas, sexuais, geográficas, inter e intraespecíficas que resultam em alteração sobre a composição do veneno e na quantidade dos componentes, tanto nos filhotes como para adultos. Tais variabilidades no veneno, possuem implicação direta no efeito fisiológico produzido e na terapêutica dos acidentes que se traduzem em dificuldades na adoção das estratégias de tratamento dos acidentados (FURTADO, TRAVAGLIA-CARDOSO, ROCHA, 2006).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento sobre o modo de uso das plantas medicinais pelos usuários e profissionais de saúde da Atenção Básica em Palmas/TO, (Painel 1). A partir dos resultados obtidos nesse levantamento, escolheu-se a planta *Petiveria alliacea* L. que foi caracterizada fitoquimicamente (painel 2) e foi avaliada a atividade biológica antiofídica frente ao envenenamento botrópico (painel 3) e repelência frente as serpentes *Bothrops moojeni*.

Painel 1 Metodologia aplicada ao levantamento do modo de uso de plantas medicinais entre os profissionais e usuários da Atenção Básica em Palmas-TO.



Fonte: Trevisan, 2020

3.1 Levantamento sobre a medicina popular e antiofídica no SUS em Palmas-TO

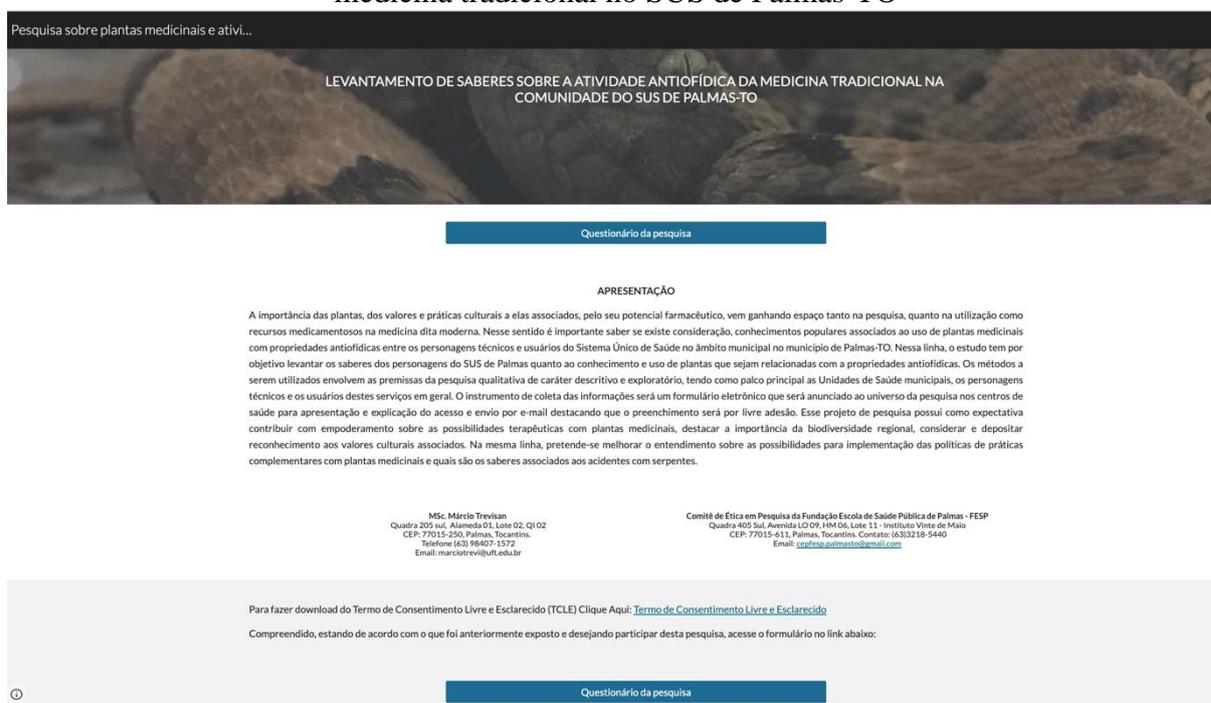
O estudo fez um levantamento sobre as condições em que os profissionais e usuários na Atenção Primária no SUS de Palmas, utilizam as plantas medicinais da região, bem como suas experiências na utilização de plantas medicinais no atendimento de acidentes com serpentes. As informações foram coletadas a partir de um formulário estruturado com perguntas fechadas e abertas direcionadas a coletar o conhecimento popular adquirido sobre o assunto.

A participação na pesquisa e o levantamento das informações ocorreram através do preenchimento de formulário eletrônico, hospedado em site eletrônico (www.atividadeantiofídica.com), que foi divulgado amplamente aos gerentes das unidades, servidores administrativos e profissionais nas Unidades de Saúde. O questionário também foi

oferecido aos usuários, divulgado o endereço nas redes sociais, e-mails e presencialmente, garantindo sempre uma breve explicação do teor da pesquisa e de um convite para participação.

No endereço eletrônico foi explicado sobre a pesquisa e o acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ao concordar em participar, o participante recebia uma via do TCLE por e-mail e seguia para o preenchimento do formulário com as perguntas conforme o Apêndice A de maneira espontânea e sem agendamento prévio (Figura 2).

Figura 2 *Site* de apresentação da pesquisa e hospedagem do formulário sobre a utilização da medicina tradicional no SUS de Palmas-TO



Fonte: Trevisan, 2020

Este estudo foi realizado com garantias de liberdade para participação, confidencialidade, sigilo e privacidade da identidade dos participantes. Foi previamente avaliado e aprovado pela Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa (CAPP) e recebeu parecer favorável do Comitê de Ética da Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas/TO (nº do parecer: 3.183.827 e CAAE no 08503019.3.0000.9187).

Admitiu-se como critério de inclusão, ser profissional que atua em Unidades de Saúde no município ou ser usuário, e ter frequentado alguma das Unidades de saúde municipal em Palmas/TO. Além de concordarem em participar da pesquisa, aceitando o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) e se disponibilizando a responder e a enviar o formulário proposto.

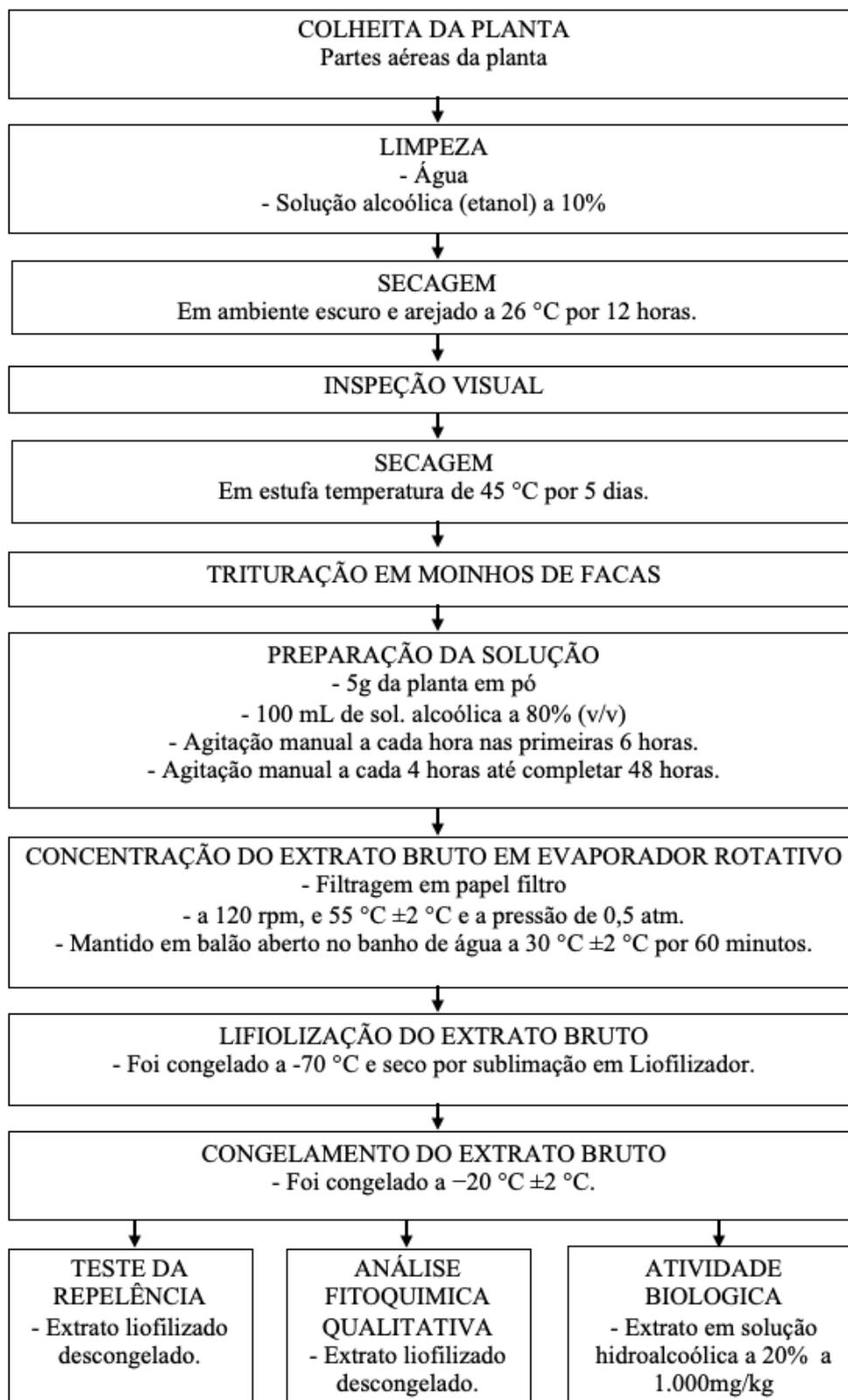
Na estruturação básica do formulário buscou-se perguntar aos usuários sobre os aspectos culturais, tradicionais e populares envolvidos no tema, sobre as práticas no consumo de plantas medicinais, e sobre o conhecimento acerca de plantas antiofídicas e como utilizá-las popularmente em caso de acidentes com serpentes.

Já aos profissionais, os questionamentos se estenderam mais, incluindo ainda sobre como se aplicam as propostas das práticas complementares no SUS se existem experiências prévias em acidentes com serpentes, e sobre os conhecimentos técnicos no uso de plantas medicinais em geral e com atividade antiofídica. A estrutura do questionário está apresentada no Apêndice A.

As amostras deste estudo foram obtidas de maneira aleatória simples, por conveniência, ou seja, qualquer personagem teve a mesma probabilidade de fazer parte do estudo e foram rejeitados os formulários com respostas incompletas e/ou ilegíveis. Os resultados obtidos neste estudo foram tabulados com o software *Microsoft Office Excel for Mac*.

3.2 Produção da matéria prima de *Petiveria alliacea* L.

Painel 2 Metodologia aplicada no estudo fitoquímico e da atividade biológica da planta *Petiveria alliacea* L.



3.2.1 Coleta, identificação e secagem

As amostras de *Petiveria alliacea* L. (Figura 3) foram coletadas na área de Palmas - Tocantins, em setembro de 2018 a abril de 2019, perpassando por parte do período coincidente na região com a estação sem chuvas (setembro) parte com a estação chuvosa (abril).

Para melhor entendimento da região de coleta, pode ser adotado que as coletas aconteceram em um raio de 30 quilômetros, tendo como centro as coordenadas geográficas 10°. 02' .38" de latitude Sul e 048°.17'.32" de longitude Oeste (obtidas usando equipamento portátil de posicionamento global) e altitude média de 217 metros, que determina o centro da cidade de Palmas-TO. As exsiccatas da espécie foram depositadas para identificação botânica e registro no Núcleo de Identificação Botânica da Universidade Federal do Tocantins, Campus de Porto Nacional-TO sob o número HTO 12.150.

Figura 3 Vegetal *Petiveria alliacea* L.

Fonte: Trevisan, 2020

As amostras continham folhas, flores e talos, que foram higienizadas com água e posteriormente com álcool a 10% para retirada de possíveis contaminantes fungicos e outros microrganismos. Após 12 horas de secagem a temperatura ambiente (± 26 °C) e protegidas da luz, foram analisadas macroscopicamente para retirada de contaminações sólidas, partes deterioradas e outras plantas que acidentalmente tenham sido coletadas.

Após a inspeção visual, foram devolvidas para o ambiente de secagem, inicialmente a uma temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$. O ambiente que as acondicionou, apresentava-se arejado e protegido da incidência direta da luz por 5 dias. Posteriormente, foram depositadas em estufa com temperatura média de $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 5 dias. Finalmente, foram trituradas em moinho de facas industrial elétrico de facas tipo Willey (EDB-5), Mesch 30, seguindo como referência o método descrito por Simões (2004).

3.2.2 Preparação do extrato bruto da *Petiveria alliacea* L.

O vegetal triturado da *Petiveria alliacea* L. foi depositado em balão volumétrico de vidro âmbar na proporção de 5 gramas de matéria prima em pó para cada 100 mL de solvente, utilizando etanol 80% (v/v). A solução foi agitada a cada hora nas 6 primeiras horas e após de 4 em 4 horas até completar 48 horas (Figura 4).

Figura 4 Ilustração da extração dos compostos naturais presentes na amostra da *Petiveria alliacea* L. sob solvente álcool etílico a 80%



Fonte: Trevisan, 2020

A solução foi então filtrada e concentrada a 80% em evaporador rotativo ajustado a 120 rpm, com banho a $55^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ e a pressão negativa de 0,5 atm. Para garantir a remoção total do solvente, o concentrado foi mantido em balão aberto no banho de água a $30^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ por sessenta minutos. Somente então o concentrado foi congelado a -70°C e seco por sublimação em Liofilizador Terroni® LS 3000. O extrato total liofilizado foi mantido congelado a $-20^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ até a utilização experimental.

Para a análise fitoquímica e determinação da repelência, o material liofilizado da *Petiveria alliacea* L. foi descongelado em temperatura ambiente no momento da realização dos testes.

Já para a determinação da atividade biológica do extrato liofilizado da *Petiveria alliacea* L., o extrato foi descongelado e diluído em solução alcoólica a 20% reconstituindo a solução para concentração de 1.000 mg/kg para realização dos experimentos.

3.3 Determinação fitoquímica do extrato da *Petiveria alliacea* L.

A análise qualitativa dos extratos foi realizada para triagem e detecção da presença de metabólitos secundários através de reações químicas que resultam no desenvolvimento de cor e ou precipitado característica para cada classe de substâncias. Foram realizados testes para verificar a presença de açúcares redutores, taninos, saponinas espumídicas, esteroides e triterpenoides, compostos fenólicos, flavonoides, cumarinas, glicosídeos antraquinônicos e alcaloides. Os testes foram organizados com base nas metodologias de Matos (1997); Simões et al. (2004); Miranda et al. (2013) e Mouco (2003), com adaptações nas quantidades de amostra e volume de reagentes.

Para representação da intensidade da reação de cor, o sinal de menos (-) indica a ausência da cor esperada, já um sinal de soma (+) indica traços presentes e mínimos, dois sinais (++) traços evidentes visualmente da cor desejada, três sinais de adição (+++) indicam evidência clara e intensa da cor desejada, quatro sinais de adição (++++) indicam reação ou coloração positiva e muito intensa.

Já para as reações qualitativas positivas sem mudança de cor utilizou-se a informação “houve reação positiva” e quando a reação foi negativa utilizou-se apenas um espaço vazio. De maneira geral, o Quadro 1 apresenta de forma sucinta os testes realizados.

Quadro 1 Reações químicas propostas para a avaliação fitoquímica qualitativa do extrato alcóolico da *Petiveria alliacea* L.

Classe do metabólito analisado	Técnica ou reação química
Açúcares redutores	Reação de <i>Benedict</i>
Taninos	Teste com cloreto de férrico e acetato de chumbo
Saponinas espumílicas	Teste de espuma persistente
Esteroides e triterpenoides	Teste de <i>Liebermann-Burchard</i>
Compostos Fenólicos	Reação de <i>Folin Ciocalteu</i>
Flavonoides	Teste de <i>Shinoda</i>
Cumarinas	Teste de fluorescência ultravioleta em meio alcalino
Glicosídeos antraquinônicos	Teste de <i>Borntrager</i> direto
Antraquinonas oxidadas/reduzidas	Teste com hidróxido de sódio (NaOH)
Alcaloides	Reativo de <i>Dragendorff e Mayer</i>

Fonte: Trevisan, 2020

3.3.1 Detecção dos açúcares redutores

Para verificar a presença de açúcares redutores no extrato da *Petiveria alliacea* L. foi pesado 2 g do extrato bruto liofilizado e diluído em 20 mL de água destilada, aquecido até a fervura e mantido por cinco minutos, procedimento realizado em dois tubos. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a solução foi filtrada e um volume de 2,5 mL da solução foi misturada com 2,5 mL de reagente de *Benedict* (Solução A: sulfato cúprico e solução B: citrato e carbonato de sódio). A mistura foi aquecida em banho de água fervente por cinco minutos, a formação de precipitado vermelho-tijolo é indicativa de resultado positivo.

3.3.2 Determinação de taninos

A presença de taninos no extrato da *Petiveria alliacea* L. foi realizada, pesando 2 g de cada do extrato liofilizado e diluídos em 5 mL de água destilada, procedimento realizado em triplicata.

- No tubo número 1 foram adicionadas 4 gotas da solução de cloreto de ferro III (FeCl_3) a 1% em metanol. A formação de precipitado de cor azul na solução foi considerada como

indicativo de resultado positivo para taninos hidrossolúveis ou gálicos e a cor verde para taninos condensados ou catéquicos.

- No tubo número 2 foram adicionadas 10 mL de solução de ácido acético a 10% e 5 gotas de solução de acetato de chumbo a 10%. A formação de precipitado esbranquiçado na solução foi considerada como indicativo de resultado positivo para taninos hidrossolúveis.

- O terceiro tubo manteve-se apenas a diluição do extrato em teste e os volumes equivalentes de soluções adicionadas, foram realizados apenas com água destilada para comparação das cores finais das soluções.

3.3.3 Determinação de saponinas espumílicas

A presença das saponinas nos extratos da *Petiveria alliacea* L. foi realizada pelo teste de agitação. Foram adicionados 2 g do extrato liofilizado em dois tubos de ensaio distintos, em cada um foi adicionado 10 mL de água destilada, a solução foi posta em banho fervente por 5 minutos e posteriormente agitada energicamente por 15 segundos. A formação de espuma persistente na solução por mais de 15 minutos, foi considerada como indicativo de resultado positivo para presença de saponinas.

3.3.4 Determinação de esteroides e triterpenoides

A determinação da presença de triterpenos nos extratos da *Petiveria alliacea* L. foi realizada adicionando 2 g do extrato liofilizado em dois tubos de ensaio. Cada tubo recebeu 5 mL de água destilada, após diluição foi adicionado a cada tubo 5,0 mL de clorofórmio. Em seguida houve leve agitação por 2 minutos, a solução foi filtrada. Na solução filtrada foi adicionado 2 mL de ácido acético glacial e 2 gotas de solução de cloreto de ferro III (FeCl_3) a 3%. Por último, foi vertido vagarosamente pelas paredes do tubo, sem agitar, 2 mL de ácido sulfúrico concentrado.

A análise do resultado deve ser conforme a coloração do anel formado entre os líquidos. Se a coloração deste anel for verde indica a presença de esteroides, se for de coloração azul, indica a presença de derivados triterpenoides.

3.3.5 Determinação dos compostos fenólicos

A determinação da presença de compostos fenólicos no extrato bruto liofilizado da *Petiveria alliacea* L. foi realizado adicionando 2 g do extrato em tubo de ensaio onde foi adicionado 5 mL de água destilada e após diluição, a solução resultante foi dividida igualmente em dois tubos.

- A primeira alíquota da solução, recebeu duas gotas cloreto de ferro III (FeCl_3) a 3% procedendo-se leve agitação por 1 minuto. A análise do resultado positivo para presença de fenóis se deu com a formação de precipitado no tubo.

- Na alíquota do segundo tubo, foi adicionado 500 μL do reagente de Folin Ciocalteu e após, mais 1 mL de carbonato de sódio. Na análise do resultado, considerou-se positivo para presença de fenóis se houve a formação de precipitado de cor entre os tons do azul e verde.

3.3.6 Determinação de flavonoides

A determinação da presença dos flavonoides no extrato bruto liofilizado da *Petiveria alliacea* L. foi realizado, adicionando 2 g do extrato em tubo de ensaio com adição de 5 mL de água destilada e após diluição essa solução foi alíquotada em duas partes.

- Na primeira alíquota, realizou-se o Teste de Shinoda, adicionando uma pequena quantidade de magnésio metálico (5 fragmentos) e 1,0 mL de ácido clorídrico concentrado agitando o tubo vagorosamente por um minuto. Na análise do resultado, considerou-se positivo para presença flavonoides quando houve a formação de precipitado de cor de tons rosa a vermelho.

- Na segunda alíquota adicionou-se duas gotas de Hidróxido de sódio (NaOH) a 5% agitando o tubo vagorosamente por um minuto. Na análise do resultado, considerou-se positivo para presença flavonoides quando houve a formação de precipitado de cor amarelada.

A reação de verificação com cloreto de ferro III (FeCl_3) procedendo-se diluindo-se 2 g extrato da *Petiveria alliacea* L. em dois tubos de ensaio distintos, em cada um foi adicionado 5 mL de água destilada. Em cada um desses tubos foi adicionado duas gotas de cloreto de ferro (FeCl_3) a 3%, escorrendo vagorosamente pela parede do tubo. Na análise do resultado, considerou-se positivo para presença de flavonoides quando houve a formação de precipitado de cor verde, amarelo castanho ou violeta.

3.3.7 Determinação de cumarinas

A determinação da presença de cumarinas nos extratos da *Petiveria alliacea* L. foi realizado, adicionando 2 g do extrato em tubo de ensaio mais 5 mL de água destilada. Após a diluição, essa solução foi utilizada para produzir duas manchas de aproximadamente 1,5 cm de diâmetro em um pedaço de papel de filtro de primeiro uso não fluorescente, com auxílio de um capilar. Em uma das manchas foi adicionado uma gota de solução alcoólica de hidróxido de potássio (KOH) a 1N. Após a secagem da gota no papel, com uso de uma chapa quente, uma das manchas (alcalinizada), foi coberta com papel opaco e não fluorescente e o conjunto foi exposto à ação de luz ultravioleta (lâmpada UV com comprimento de onda de 254 a 366 nm) por cerca de 2-3 minutos.

Os resultados para presença de cumarinas, foram considerados positivos quando se observou que a mancha exposta à luz ultravioleta adquiriu coloração fluorescente azulada. Na segunda mancha (alcalinizada), quando destapada do papel opaco ainda sob luz ultravioleta, observou-se a formação de que inicialmente não houve fluorescência, mas após um minuto começou a surgir uma mancha fluorescente verde.

3.3.8 Determinação dos glicosídeos antraquinônicos

A determinação dos glicosídeos antraquinônicos no extrato da *Petiveria alliacea* L. foi realizado adicionando 2 g do extrato liofilizado em um tubo de ensaio e adicionado 5 mL de uma solução NH_4OH diluído (teste de *Borntrager* direta). Considerou-se resultado positivo para presença de antraquinonas livres, a formação de precipitados de tons na cor rosa ao vermelho na solução em teste.

Para determinação de antraquinona na forma oxidada ou reduzida no extrato da *Petiveria alliacea* L. foram adicionados 2 g do extrato em dois vidros relógios. Em cada um deles foi gotejado três gotas de hidróxido de sódio (NaOH) a 0,5%. Na análise dos resultados, considerou-se positivo para presença antraquinonas na forma reduzida o surgimento de precipitado de coloração amarela e de antraquinonas oxidadas precipitados na cor vermelha.

3.3.9 Determinação dos alcaloides

Para determinação dos alcaloides no extrato da *Petiveria alliacea* L. foi adicionado 2 g do extrato em uma proveta mais 20 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) a 1%. A solução resultante

foi aquecida cuidadosamente por dois minutos e posteriormente filtrada, resfriada e distribuída em volumes iguais (10 mL cada) em dois tubos de ensaio.

A primeira alíquota do extrato foi utilizada para determinação direta da presença de alcaloides, distribuindo o volume inicial igualmente em seis tubos de ensaio (1,60 mL cada). A cada tubo de ensaio foram adicionadas três gotas de um dos reagentes de determinação da presença de alcaloides abaixo. O volume excedente da solução inicial foi usado para controle de comparação para presença ou ausência de precipitado em cada reação. Os reagentes são:

- 1) *Reagente de Dragendorff* (iodo bismutato de potássio), onde na análise do resultado, considerou-se positivo para presença de alcaloides o surgimento de precipitado de cor vermelha;
- 2) *Reagente de Mayer* (mercurato de potássio), onde na análise do resultado, considerou-se positivo para presença de alcaloides o surgimento de precipitado de cor branca;
- 3) *Reagente de Bouchardat/Wagner* (iodo-iodeto de potássio), onde na análise do resultado, considerou-se positivo para presença de alcaloides o surgimento de precipitado de cor marrom;
- 4) *Ácido Tânico*, onde na análise do resultado, considerou-se positivo para presença de alcaloides o surgimento de precipitado de cor bege;
- 5) *Reagente de Hager* (ácido pícrico), onde na análise do resultado, considerou-se positivo para presença de alcaloides o surgimento de precipitado de cor amarela.

A segunda alíquota do extrato foi utilizada para confirmação da presença de alcaloides, ao tubo alíquotado foi adicionado 7 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e o pH ajustado para 7,5 com hidróxido de amônio (NH_4OH) diluído. A solução foi agitada vagarosamente, e após dez minutos de espera a porção diclorometânica foi transportada para uma cápsula de porcelana.

A cápsula foi aquecida em banho maria até a evaporação total do diclorometano. O resíduo no fundo da cápsula foi novamente diluído agora com 5 mL de uma solução de ácido sulfúrico (H_2SO_4) a 1%. Essa solução resultante foi distribuída igualmente em 6 tubos de ensaio. A cada tubo de ensaio foram adicionadas três gotas dos reagentes de determinação da presença de alcaloides, conforme definição acima, sendo mantido a coloração e a formação de precipitados para confirmação de resultado positivo.

3.4 Avaliação da toxicidade do extrato da *Petiveria alliacea* L.

Painel 3 Metodologia aplicada ao estudo da caracterização química e da atividade biológica do *pool* de venenos *Bothrops moojeni*



Fonte: Trevisan, 2020

Foram utilizados camundongos *Mus musculus Swiss* (albinos) machos, adultos, pesando entre 24 a 28 g, provenientes do Biotério da Anilab (Animais de Laboratório) Paulínia-SP. Para avaliação da atividade tóxica foram considerados os parâmetros de letalidade e de toxicidade. Os animais foram mantidos com ração peletizada e água ad libitum em caixas de polipropileno (50 x 35 x 15 cm), com grade metálica e forradas com palha de serragem esterilizada e mantidos em sala de acomodação com temperatura controlada em torno de 26 °C, exaustão de ar e ciclo de claro/escuro naturalmente.

Os procedimentos de manipulação dos animais seguiram de acordo com os princípios éticos na experimentação animal, segundo as normas da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL) e do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) na Lei Nº 11.794, publicada no D.O.U de 08 de outubro de 2008. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética do uso de Animais de Laboratório

da Universidade Federal do Tocantins (CEUA-UFT), sob o número de registro 23101.005186/2018-98.

Nessa avaliação, adotou-se os procedimentos metodológicos utilizando como referência o Guia nº 420 da Organização para Cooperação e Crescimento Econômico - OECD (2001) Testes Químicos - Toxicidade Oral Aguda com algumas adaptações. A dose inicial escolhida foi de 300 mg/kg e 2.000 mg/kg. As doses selecionadas tiveram como base as considerações presentes no protocolo da OECD e nos estudos apresentados por Gomes (2006).

Os animais foram privados de alimentação previamente por 4 horas ao início do estudo e pesados na hora do experimento para ajuste do volume de dose a ser utilizada. Como medida para respeitar a dignidade e os limites fisiológicos dos animais, adotou-se o limite volume máximo a ser administrado de 5 mL/100g do peso vivo de animal, ajustando a concentração das soluções de teste com base nessa limitação. O extrato foi diluído em uma solução hidroalcoólica a 20% e administrado por via oral (gavagem), através de cânula apropriada.

Ao grupo controle do experimento, Grupo controle (n=2), administrou-se apenas o veículo (solução hidroalcoólica a 20%), ao Grupo Teste P.300 (n=3) administrou-se o extrato na dose de 300mg/kg e ao Grupo Teste P.2000 (n=3) administrou-se o extrato na dose de 2.000mg/kg, conforme o Quadro 2. Após administração do extrato nas doses em teste, os animais foram mantidos em suas caixas, restabelecendo a oferta de alimentação e água à vontade (Figura 5).

Quadro 2 Grupos experimentais de análise da toxicidade do extrato da *Petiveria alliacea* L.

Grupos experimentais	Protocolo experimental utilizado
Grupo (controle)	Camundongos recebem solução de água alcoólica a 20% de etanol (veículo diluente do extrato em teste)
Grupo Teste P.300	Camundongos recebem extrato de <i>Petiveria alliacea</i> L. 300 mg/kg
Grupo P.2000	Camundongos recebem extrato de <i>Petiveria alliacea</i> L. 2.000 mg/kg

Fonte: Trevisan, 2020

Figura 5 Caixas com os grupos de camundongos no período de observação



Fonte: Trevisan, 2020

Os animais foram observados durante os primeiros 30 minutos e após, ao completar 1h, 2h, 4h, 6h, 12h e 24h (1º dia), 48h (2º dia), 72h (3º dia). A partir de então, ao completar o ciclo de 3 dias até o 14º dia após o tratamento. O tempo de observação após os primeiros 30 minutos foi de 2 minutos ao final de cada período.

Na avaliação dos efeitos comportamentais e na toxicidade do extrato em teste, utilizou-se como referência os estudos de Malone (1983), para a avaliação hipocrática. Os parâmetros observados envolveram a pesagem a cada três dias, avaliação da normalidade do frêmito vocal, irritabilidade, resposta ao toque, reflexo auricular, resposta ao aperto de cauda, contorção, posição do trem posterior, reflexo de endireitamento, tônus do corpo, força para agarrar, ataxia, reflexo auricular, reflexo corneal, tremores, convulsões, lacrimação, piloereção, respiração, cianose (Quadro 3).

Quadro 3 Parâmetros de comportamento analisados nos camundongos

Parâmetro	Descrição dos sinais	Escore
Normalidade do frêmito vocal	Emissão de som sem nenhuma estimulação ou toque.	Ausente ou presente
Irritabilidade	Se o animal apresenta reação agressiva de ataque ao ser tocado ou assoprado.	Ausente ou presente
Resposta ao toque	Resposta do animal ao ser tocado com uma pinça por um intervalo de tempo mais prolongado (15 segundos).	0- Não se move 1- Apresenta poucos movimentos 2- Animal dá passos com dificuldade 3- Se move com leve letargia 4- Se move com agilidade (base)
Reflexo auricular	Posição da orelha, quanto mais próxima da cabeça menor é o reflexo, logo após estalar os dedos várias vezes seguidas.	0- Orelha totalmente em pé (ausente) 1- Orelha um pouco mais em pé (Base) 2- Orelha metade em pé 3- Orelha ligeiramente próxima da cabeça 4- Orelha colada à cabeça
Resposta ao aperto de cauda	Reação do animal logo após ter a região próxima a ponta da cauda quando pressionada com bastante intensidade.	0- Sem reação (ausente) 1- Move-se ligeiramente 2- Move-se mais rápido 3- Move-se e pula (base) 4- Move-se, pula e corre
Contorção	Contração muscular visual e espontânea do abdome do animal.	Ausente ou presente
Posição do trem posterior	Postura normal ou com o trem posterior caído (intensidade, modo de andar).	0- Ausente (base) 1- Queda do trem posterior pouco visível. 2- Queda do trem posterior visível. Animal anda com dificuldade 3- Trem posterior visivelmente caído. Animal andando com dificuldade 4- Trem totalmente caído. Animal andando com dificuldade e arrastando o trem posterior.
Reflexo de endireitamento	Reação do animal ao ser colocado de dorso para baixo e a latência que ele volta a sua posição normal.	0- Não se move (ausente) 1- Volta-se lentamente com dificuldade 2- Volta-se lentamente 3- Volta-se mais rápido 4- Volta-se imediatamente (Base)
Tônus do corporal	Presença ou não	Presente ou Ausente
Força para agarrar	Intensidade com a qual o animal segurou uma grade quando colocado sobre ela.	0- Não se agarra a grade 1- Segura inicialmente, mas solta a grade 2- Segura a grade por um tempo prolongado, mas solta. 3- Segura firmemente a grade, mas solta 4- Não solta a grade (Base)
Reflexo corneal	Reação do animal ao ver uma pinça se aproximando lentamente dos seus olhos, mas sem encostar.	0- Sem reação (ausente) 1- Quase não se move 2- Se move um pouco

		3- Move-se e/ou pula (base) 4- Move-se, pula e corre.
Ataxia	Animal apresenta movimentos descoordenados.	Ausente ou presente
Tremores	Reação do animal apresentando tremores contínuos pelo corpo.	Ausente ou presente
Cauda em pé	Cauda normal do animal se mantém ereta quando o animal se move.	Ausente ou presente
Convulsões	Reação do animal manifestando convulsões tônico ou tônico clônicas.	Ausente ou Presente
Lacrimação	Reação do aparelho ocular em secretar lágrimas espontaneamente.	Ausente ou Presente
Piloereção	Reação do animal em manter a pelagem ereta.	Ausente ou Presente.
Respiração	Reação do animal em apresentar respiração ofegante.	Ausente ou Presente
Cianose	Reação no animal em apresentar coloração arroxeada do nariz e dos membros inferiores e superiores.	Ausente ou Presente

Fonte: Trevisan, 2020

Ao final do período, os animais foram submetidos à eutanásia com prévia administração intraperitoneal de uma mistura de cloridrato de cetamina e xilazina na proporção de 8:1, na dose de 0,2 mL da mistura anestésica para cada 100 g de animal, via intraperitoneal. Em estrita observância das recomendações do protocolo da *Cornell University/Cornell Center for Animal Resources and Education* (CLOSE et al. 1996).

Após a perda da consciência, foram eutanasiados por deslocamento cervical de acordo com “os princípios éticos de experimentação animal”, proposta pela Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL/COBEA) e atendendo à lei 11.794 de 11 de outubro de 2008 (BRASIL, 2008) e à Resolução nº 01 do Conselho Nacional de Saúde de 13 de junho de 1988 (BRASIL, 1988).

Após a morte, as cavidades abdominal e torácica foram abertas para verificação de possíveis alterações visíveis macroscopicamente do coração, rins, pulmão, fígado, baço, intestino (delgado e grosso) e cérebro. Também os mesmos órgãos observados, foram removidos e o peso relativo dos órgãos foi calculado dividindo-se o peso do órgão pelo peso do animal e multiplicando-se por 100.

3.5 Atividade biológica da *Petiveria alliacea* L. e do *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni*

3.5.1 Os venenos do *pool* de *Bothrops moojeni*

Amostras de veneno foram obtidas de serpentes capturadas no cerrado tocantinense. Após a captura foram enviadas para Laboratório de Herpetologia-IB do Instituto Butantan-SP, onde os venenos foram coletados, sendo o material certificado pelo Dr. Sávio Stefanini. Os venenos foram extraídos, liofilizados e armazenados a -20 °C individualmente. Posteriormente foram agrupados para formar um *pool* do veneno, que passou a ser utilizado como amostra de teste neste estudo (Figura 6). O *pool* de veneno utilizado no estudo teve como diluente salina estéril, para as análises experimentais.

A coleta dos animais e do veneno receberam autorização científica nº 52416-1 do Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO). O procedimento seguiu a Instrução Normativa nº 03/2014 e o material biológico foi cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do conhecimento Tradicional Associado (SisGen nº A2C170C).

Figura 6 Amostra do *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni*



Fonte: Trevisan, 2020

3.5.2 Caracterização química do *pool* de veneno de serpentes *Bothrops moojeni*

3.5.2.1 Teor proteico total

O teor de proteínas totais do *pool* de venenos da *Bothrops moojeni* foi determinado conforme o método do ácido bicinconínico (BCA) descrito por Smith et al. (1985). A albumina bovina (Sigma-USA) foi utilizada como padrão de proteína sendo estabelecido uma curva padrão para efetuar a correlação dos valores obtidos em diferentes concentrações (em μg) dos venenos utilizados nos testes. Os venenos foram diluídos em solução salina a 0,85% e a leitura das absorbâncias a 562 nm. A quantidade de proteínas foi expressa em μg de proteína por mg de veneno.

3.5.2.2 Eletroforese em gel policacrilamida em presença de Dodecil Sulfato de Sódio (SDS) do *pool* de venenos de *Bothrops moojeni*

As amostras dos *pools* de veneno foram analisadas por eletroforese unidimensional em gel de poliácridamida a 12,5% conforme o método de Laemmli (1970). A amostra foi submetida à condição não redutora (Tris-HCl 0,125 M, pH 6,8, mais glicerol a 10%, 2% de SDS e 0,001% de azul bromofenol) e redutora (solução equivalente à descrita anteriormente, com adição de 2-mercaptoetanol 58,3M).

Em seguida, o *pool* de veneno foi aplicado no gel de resolução, submetido à eletroforese. A amperagem para a realização da eletroforese foi de 35 mA a 180 V. Após o término da corrida, as amostras foram coradas com solução *Coomassie blue* R-250 a 0,2% em metanol 50%. A solução descorante utilizada continha 30% de etanol e 10% de ácido acético.

As proteínas utilizadas como padrão de peso molecular (GE HEALTHCARE, 2006) foram fosforilase B (90 kDa), albumina (66 kDa), ovoalbumina (45 kDa), anidrase carbônica (30 kDa), inibidor de tripsina (20,1 kDa) e α -lactalbumina (14,4 kDa).

3.5.2.3 Análise cromatográfica do *pool* de venenos de *Bothrops moojeni*

O *pool* de veneno das *Bothrops moojeni* foi fracionado usando cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (RP-HPLC) seguindo métodos descritos por Sousa et al. (2013). 2 mg de veneno foi dissolvido em 500 μL de ácido trifluoracético a 0,1% (TFA) e injetados em uma coluna Vydac C18 (250 mm X 4,6 mm, tamanho de partícula de 10 μm) acoplada a um sistema HPLC Shimadzu LC 20 - AT.

As proteínas foram eluídas a 2 mL / min com um gradiente de 0,1% de TFA em água (solução A) e acetonitrila (solução B) (5% de B por 5 minutos, 5-15% de B por 10 minutos, 15-45% de B durante 60 min, 45-70% de B em 10 minutos, 70-100% de B em 5 minutos e 100% de B em 10 minutos) e o fracionamento foi monitorado a 214 nm.

A identificação de regiões que eluem desintegrinas (Dis), fosfolipase A₂ (PLA₂), serinoproteinases (SVSP), tipo C tipo lectina (CTL) e metaloproteinases (SVMP) foi realizada com base nos perfis de eluição das principais famílias de proteínas de veneno descritas a partir de venenos de viperídeos (CALVETE, 2010; SOUSA et al., 2017).

3.6 Atividade biológica da *Petiveria alliacea* L. e do pool de venenos de *Bothrops moojeni*

A avaliação da atividade biológica do extrato da *Petiveria alliacea* L. foi realizada a partir do envenenamento botrópico em camundongos *Swiss* (*Mus musculus*), machos, pesando 24 - 28g. Os animais foram mantidos com alimentação e água *ad libitum* durante a realização dos protocolos experimentais in vivo. As avaliações foram conduzidas considerando os grupos e tempo de protocolo conforme o Quadro 4. Já a dose de 1.000mg/kg do extrato bruto alcoólico da *Petiveria alliacea* L. utilizada nos protocolos experimentais, foi adotada como base na facilidade de solubilização do solvente utilizado, e por ainda estar na região da média das doses testadas na análise de letalidade e toxicidade aguda e que permitiram boa diluição no veículo utilizado.

Quadro 4 Grupos experimentais para avaliação da atividade biológica do extrato da *Petiveria alliacea* L.

Grupos experimentais	Protocolo experimental utilizado		
	Tipos de tratamento	Protocolo de administração	Envenenamento
Grupo A (controle)	Sem tratamento	Sem envenenamento	Sem envenenamento
Grupo B (controle)	Camundongos receberam Sol a 20% de etanol (veículo)	Via oral 30 minutos antes do envenenamento	Com envenenamento
Grupo C (controle)	Camundongos receberam Sol a 20% de etanol (veículo)	Via oral no momento do envenenamento	Com envenenamento
Grupo D (Tratado)	Camundongos receberam extrato de <i>Petiveria alliacea</i> L. 1.000 mg/kg	Via oral 30 minutos antes do envenenamento	Com envenenamento
Grupo E (Tratado)	Camundongos receberam extrato de <i>Petiveria alliacea</i> L. 1.000 mg/kg	Via oral no momento do envenenamento	Com envenenamento

Fonte: Trevisan, 2020

3.6.1 Avaliação sobre a atividade miotóxica

A análise da miotoxicidade foi realizada pela injeção do veneno botrópico (50µg) no músculo gastrocnêmio direito da pata do camundongo, seguido pelo tratamento com extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. (via oral), para posterior medida de níveis séricos da enzima creatina quinase total (GUTIÉRREZ; ARROYO; BOLAÑOS, 1980).

O tratamento oral por gavagem do extrato alcoólico bruto da *Petiveria alliacea* L. (1.000 mg/kg) foi realizado em dois tempos diferentes, o grupo D (n=6) 30 minutos antes e no grupo E (n=6), concomitante ao envenenamento, os grupos B (n=5) e C (n=5) receberam apenas o veículo diluente do extrato e o protocolo de envenenamento. O envenenamento foi realizado com 50 µg do pool de veneno para um volume final de 50µL/animal diluído em salina, e administrado via intramuscular (*i.m*) diretamente no musculo gastrocnêmio direito. Após 3 horas de envenenamento, o sangue foi coletado por punção cardíaca para a dosagem da Creatina Quinase Total (CK) (GUTIÉRREZ et al., 1980; NAKADA et al., 1984).

Para as dosagens plasmática de Creatina Quinase Total (CK), o sangue foi coletado com EDTA 10%, o plasma foi separado por centrifugação a uma temperatura de 20° C, a 3.000 r.p.m. por 15 minutos. Os níveis individuais de CK foram quantificados utilizando o KIT de dosagem sérica de CK (CK-NAC Ref.: 117 – Labtest Diagnóstica®), utilizando-se 0,02 mL de amostra e 1 mL de reagente. O valor de CK foi expresso em Unidades/Litro (U/L), onde cada unidade é definida como a quantidade de enzimas que catalisam a hidrólise de 1 µmol de NADH por minuto à 25 °C.

3.6.2 Avaliação sobre a atividade desfibrinogenante

A atividade biológica do extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. administrando por gavagem, frente ao envenenamento do *pool* de venenos de *Bothrops moojeni* foi realizado empregando o método de Theakston e Reid (1983).

O Grupo B (controle, n=5) recebeu apenas o veículo de diluição com extrato da *Petiveria alliacea* L. 30 minutos antes do Grupo C (controle, n=5) que recebeu o veículo concomitante a realização do protocolo de envenenamento com 2,8 µg do pool de venenos de *Bothrops moojeni* (QUEIRÓS, 2020), dissolvidos em 100 µL de S.F. 0,85 % estéril e administrado via intra venosa (*i.v*) na veia caudal do camundongo. O Grupo D (n=6) recebeu o

tratamento com o extrato em teste 30 minutos antes do Grupo E (n=6) que recebeu o tratamento como o extrato concomitante ao mesmo protocolo de envenenamento. Após uma hora de envenenamento, os camundongos foram anestesiados, o sangue foi coletado via plexo orbital utilizando pipeta de *Pasteur* sem anticoagulantes.

O sangue coletado foi colocado em tubos de vidro e mantido no banho a 37°C verificando a formação do coágulo após 1 minuto, 30 minutos e 120 minutos, posicionando suavemente o tubo na posição vertical para um ângulo de 90° (horizontal). A desfibrinogenação foi verificada pela ausência do coágulo.

3.6.3 Avaliação da atividade hemorrágica

A dose mínima hemorrágica (DMH) é definida como a menor quantidade de veneno capaz de induzir um halo de hemorragia de 10 mm de diâmetro (MOURA et al., 2015). Assim, para avaliar o potencial do extrato da *Petiveria alliacea* L. em inibir a atividade hemorrágica do pool de venenos de *Bothrops moojeni* foi administrado 5 vezes a dose mínima hemorrágica, equivalente a 38 µg de veneno diluídos em 100µL de solução salina estéril (QUEIRÓS, 2020), aplicado na região ventral abdominal dos camundongos (*i.d.*).

O Grupo B (controle, n=5) recebeu apenas o veículo de diluição com extrato da *Petiveria alliacea* L. 30 minutos antes, do Grupo C (controle, n=5) que recebeu o veículo concomitante a realização do protocolo de hemorragia induzida pela injeção intradérmica na região abdominal dos camundongos. O Grupo D (n=6) recebeu o tratamento com o extrato em teste 30 minutos antes do Grupo E (n=6) que recebeu o tratamento como o extrato concomitante ao protocolo de hemorragia.

A amostra da pele foi retirada decorrido 2 horas do protocolo de envenenamento, após a indução de anestesia e a eutanásia por deslocamento cervical. A atividade hemorrágica foi medida considerando a média e desvio padrão dos diâmetros da área hemorrágica (mm²). Os halos hemorrágicos (mm²) e a intensidade da coloração (pixels - RGB) dos mesmos foram medidos utilizando o programa Inkscape versão 0.92 e 0.93.

3.6.4 Avaliação sobre a neutralização do edema de pata

A atividade edematogênica foi realizada para observar o potencial do extrato alcoólico bruto da *Petiveria alliacea* L. em neutralizar o edema causado pelo *pool* de venenos de *Bothrops moojeni*. O veneno foi diluído na concentração de 1,8 µg de veneno contido em 40

μL de solução salina S.F. 0,85 %, estéril. Essa concentração foi injetada no coxim plantar, por via intradérmica dos animais.

O Grupo B (controle, n=5) recebeu apenas o veículo de diluição com extrato da *Petiveria alliacea* L. 30 minutos antes, do Grupo C (controle, n=5) que recebeu o veículo concomitante a realização do protocolo de a indução de edema. O Grupo D (n=6) recebeu o tratamento com o extrato em teste 30 minutos antes do Grupo E (n=6) que recebeu o tratamento como o extrato concomitante ao protocolo de indução do edema. A pata contralateral recebeu o mesmo volume de solução salina estéril. Os volumes das patas foram medidos antes do experimento e 1 hora após a administração da peçonha, com o auxílio de um paquímetro.

A mensuração do volume das patas (E%) foi realizada utilizando-se um paquímetro digital da marca *Marberg*, 0 a 200mm. O cálculo da área do edema foi feito por meio da multiplicação das medidas da largura e da altura da pata pelo valor de π (3,14159265), antes e após a aplicação dos tratamentos. O edema será expresso em % de aumento do volume da pata injetada com veneno (PV) em relação ao volume da pata controle injetada com solução salina (PS), como demonstrado abaixo:

$$E\% = \left(\frac{PV - PS}{PS} \right) * 100$$

Após as medidas das patas para determinação do diâmetro de edema os camundongos foram submetidos à eutanásia com prévia administração intraperitoneal de uma mistura de Cloridrato de cetamina e xilazina na proporção de 8:1, na dose de 0,2 mL da mistura anestésica para cada 100 gramas de animal, via intraperitoneal e quando estavam desacordados, foram eutanasiados por deslocamento cervical.

3.7 Atividade repelente da *Petiveria alliacea* L. frente à *Bothrops moojeni*

3.7.1 Captura e cuidados com as serpentes em cativeiro

As serpentes foram capturadas na região do cerrado tocantinense através de busca ativa com caminhadas e exploração da vegetação, em ambientes de brejos com esconderijos em pedras, depressões, tocas e abrigos cavernosos formados pelo relevo e pela vegetação. Após a captura, os animais foram transportados ao Laboratório de Fitoquímica da UFT da cidade de Porto Nacional onde receberam o manejo sanitário, identificação da espécie, do sexo e avaliada

a presença de ferimentos corporais. Os animais capturados que não apresentaram condições para fazer parte do estudo, foram devolvidos para a natureza.

Após verificação da normalidade comportamental e fisiológica, em um período de observação de 5 dias, os animais foram mantidos individualmente em caixas de polipropileno de 45 x 32 x 28 cm, com tampa perfurada e trava de fechamento, independente do tamanho da serpente. As caixas utilizadas para o acondicionamento de serpentes foram consideradas seguras e de fácil manutenção por serem transparentes, resistirem a impactos, possuírem trava de fechamento na tampa e por permitirem rápida vistoria e boa ventilação no seu interior.

O ambiente de manutenção das serpentes (cativeiro), foi mantido conforme condições normais da estação do ano, entre 33 °C e 35 °C, umidade relativa de 50% a 60%, com ciclo claro/escuro ambiental natural (dia/claro e noite/escuro), ambiente que se reproduziu no ambiente de teste.

3.7.2 Características do campo de teste

A estrutura proposta e a metodologia para analisar o padrão do deslocamento das serpentes consistiu-se em manter o animal em um complexo que seja seguro para o animal e para os observadores. E ainda, um ambiente que permitisse ao animal desenvolver a iniciativa de exploração, sem interferência ou inibição do ambiente externo ou da estrutura do cativeiro, ao mesmo passo que pudesse ser computada de alguma forma a realização e as características deste deslocamento.

Assim, foi construído um conjunto de ambientes retangulares, com quadrantes discretamente marcados no plano horizontal (piso). O material que demonstrou melhor custo-benefício foram com polímeros de polipropileno transparente, em substituição ao vidro.

Os ambientes laterais ao ambiente central, foram interligados por tubos cilíndricos de policloreto de vinil (PVC), com 50 mm de diâmetro. Importante observar que este cilindro permitiu o trânsito livre das serpentes entre os compartimentos, sem que estas precisassem escalar para transitar no interior do mesmo. Dessa forma os cilindros foram instalados no máximo a 1cm do chão da caixa, em uma das paredes da caixa lateral e ligados a uma parede do compartimento central, como pode ser observado na Figura 7.

Figura 7 Compartimentos interligados para análise do deslocamento das serpentes

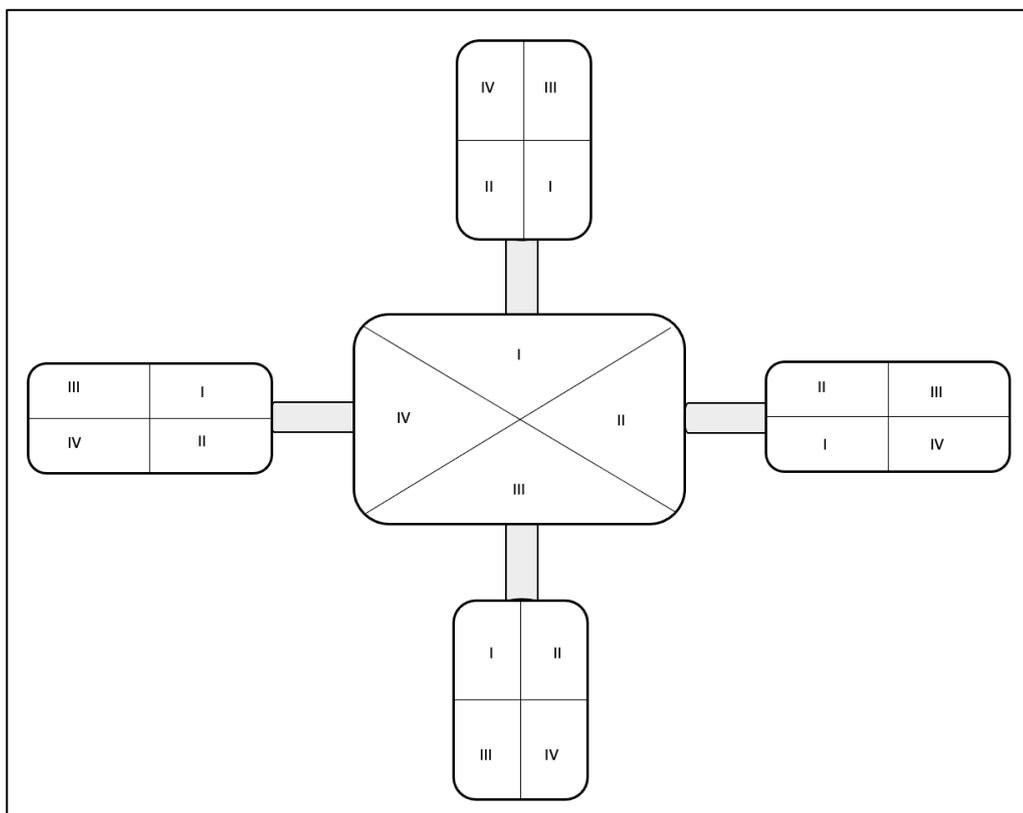


Fonte: Trevisan, 2020

Todos os compartimentos foram mantidos com tampas transparentes e perfuradas, com furos de 0,3 a 0,5 cm de diâmetro, para garantir a renovação de ar, sem a possibilidade de saída dos animais. Para viabilizar o registro do movimento do animal pelo complexo, toda a superfície interior dos compartimentos foi setorizada em quadrantes numerados.

Previamente, todos os cinco ambientes do teste foram numerados, sendo que cada ambiente passou a possuir quatro quadrantes horizontais. Os quadrantes foram marcados no plano horizontal a numeração I, II, III, e IV, como demonstrado no modelo esquemático da Figura 8.

Figura 8 Esquema dos quadrantes do complexo para avaliação do deslocamento



Fonte: Trevisan, 2020

3.7.3 Ambientação das serpentes na área de teste

Para ambientação do animal no complexo proposto, ele foi inserido sempre no compartimento central, as oito horas da manhã (período matutino), sendo mantido por 24 horas, antes de iniciar o registro do seu comportamento exploratório. Importante ressaltar que toda a estrutura era higienizada com água e sabão e, na sequência, solução alcoólica etílica a 70%, 12 horas antes do início do experimento.

Foi considerado com um novo campo explorado, quando o animal ultrapassava mais de um terço do corpo sobre o novo quadrante. Os resultados do deslocamento e consequentemente o comportamento exploratório do animal e as influências do ciclo circadiano foram expressos em quadrantes explorados por medida de tempo. Os resultados foram anotados em formulário (Figura 9) para serem representados graficamente.

Figura 9 Formulário modelo para registro do deslocamento das serpentes

REGISTRO DO COMPORTAMENTO DAS SERPENTES NO CAMPO DE TESTE			
DIA: / /		Animal:	
Início do teste: Término do teste: Horas de observação:			
Protocolo aplicado: <input type="checkbox"/> Avaliação com extrato em teste colocado na caixa ____ <input type="checkbox"/> Avaliação de padronização sem extrato presente no complexo.			
Deslocamento HORIZONTAL no ambiente central.			
Campo I	Campo II	Campo III	Campo IV
Deslocamento HORIZONTAL no ambiente lateral I.			
Campo I	Campo II	Campo III	Campo IV
Deslocamento HORIZONTAL no ambiente lateral II.			
Campo I	Campo II	Campo III	Campo IV
Deslocamento HORIZONTAL no ambiente lateral III.			
Campo I	Campo II	Campo III	Campo IV
Deslocamento HORIZONTAL no ambiente lateral IV			
Campo I	Campo II	Campo III	Campo IV

Fonte: Trevisan, 2020

3.7.4 Análise do padrão de deslocamento das serpentes

Os testes de avaliação do deslocamento dos animais foram iniciados após a liberação do Comitê de Ética animal da UFT. Cada animal capturado, foi observado por 3 ciclos de 24 horas (três dias) ininterruptos para determinar seu comportamento padrão de deslocamento no complexo e, imediatamente, seguido de dois ciclos ininterruptos (dois ciclos de 24 horas) quando houve a exposição do extrato repelente em teste, embebido em algodão, contido em

uma placa de vidro depositado no piso do fundo do compartimento. Os extratos foram colocados às 08 horas da manhã (período matutino) e reabastecidos às 18:00 horas do período vespertino.

Para minimizar o estresse dos animais, todos foram manipulados apenas por gancho e colocados no complexo de teste 24 horas antes, para ambientação do mesmo, sempre nos horários de 18 e 20 horas da noite. Foram mantidas também a temperatura do ambiente de $28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ graus e os ciclos claro e escuro mantidos naturalmente. O horário de observação sempre foi iniciado às 08 horas da manhã.

Para evitar a interferência nos resultados pela ocorrência de mudas, as serpentes foram monitoradas quanto ao aspecto da cor da pele para suspender os testes se houvesse mudança nestes aspectos. É esperado que alguns dias antes da muda, as serpentes passem a apresentar a pele esbranquiçada, justificada pela interposição de líquido entre a velha e a nova camada epidérmica, nesse período elas reduzem suas atividades, recolhendo-se a cantos tranquilos. Voltam a ficar novamente ativas após a troca pele, com um aspecto renovado e cores mais vivas (ANDRADE; ABE, 1999).

As serpentes foram manipuladas exclusivamente por gancho, nenhum animal foi mantido em cativeiro por mais 30 dias, a fim de minimizar interferências nos seus comportamentos ou que perdessem as habilidades de caça e defesa no meio natural.

Sete dias após a realização dos testes comportamentais as serpentes foram devolvidas ao ambiente natural, sempre na metade da tarde para o final do dia e na mesma região onde foram coletadas.

Os resultados obtidos foram computados com base nos comportamentos exploratórios das serpentes e agrupados como somatório dos campos explorados, a cada hora do dia, durante o período de monitoramento e avaliação nos ciclos de 24 horas.

3.8 Análises estatísticas

Os dados obtidos foram apresentados como média \pm desvio padrão, a partir dos testes realizados nos protocolos experimentais. A análise estatística foi realizada utilizando a comparação das médias entre os grupos tratados e grupos controles por meio do teste *t-Student*, utilizando Programa *Graph Pad Prism, versão 8*, considerando o nível de significância de 95% ($p < 0,05$) capaz de evidenciar diferenças significativas entre os grupos.

Os resultados do levantamento das informações sobre as atividades dos usuários e dos profissionais, com relação à utilização de plantas medicinais, casos de ocorrências com serpente e, ainda, o reconhecimento das práticas tradicionais envolvendo as plantas medicinais e a possibilidade de atividade antiofídica, foram tabulados com o software *Microsoft Office Excel for Mac*, expressos em frequência absoluta e frequência percentual.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Emprego da medicina tradicional no SUS e nos acidentes ofídicos em Palmas-TO

Os resultados obtidos no presente levantamento com os profissionais da saúde e usuários, no cenário das Unidades Básicas de Saúde (UBS), provêm das trinta e quatro Unidades de Saúde do município, onde as equipes de profissionais de saúde da atenção básica têm a possibilidade de se vincular e atuar nas ações coletivas de promoção e de prevenção no território, no cuidado individual e familiar além de, cada vez mais, poder deslocar o eixo central do médico para uma equipe multiprofissional (SANTOS, 2002; CAMELO et al., 2016).

Tabela 1 Quantidade de respostas obtidas durante a realização do estudo

Categorias	População estimada*	Respostas obtidas	Total
População geral de Palmas/TO.	299.127.00	384	384
Profissionais graduados na área de saúde (médicos, enfermeiros, odontólogos, farmacêuticos, biomédicos).	402	198	292
Profissionais com formação técnica na área de saúde.	245	49	
Agentes de saúde e de endemias lotados nas UBSs do município.	534	45	676
Total de respostas obtidas considerando as duas categorias do estudo.			

Fonte: Trevisan, 2019. *IBGE, 2018.

Pode-se inferir pelas respostas da Tabela 1 (676 formulários respondidos, sendo 292 profissionais de saúde) e Tabela 2 que o tema em geral não é desconhecido, pois 60,6% dos profissionais de saúde relataram ter conhecimento acadêmico sobre a indicação de plantas medicinais. Nessa linha que o estudo levantou as situações clínicas nas quais os profissionais de saúde indicam plantas medicinais no Quadro 5. As poucas indicações levantadas nas respostas, podem ser reflexo de vários fatores que, se forem reconhecidos, podem ser aprimorados e contribuir na melhoria das perspectivas sobre o tema.

Tabela 2 Respostas dos profissionais conforme formulário disponibilizado nas unidades básicas de saúde do município em 2018 a 2019

Pergunta	Opções de resposta	%	N
Seu vínculo no Sistema Único de Saúde como profissional é:	Temporário (contrato, estágio, bolsa, etc...);	56,3%	164
	Permanente (concurso);	43,7%	128
Quanto tempo você atua como profissional no SUS?	Há menos de 1 ano;	24,6%	71
	Entre 2 e 5 anos;	15,8%	46
	Há mais de 5 anos menos de 15 anos;	25,7%	76
	Há mais de 15 anos;	33,9%	99
Quanto tempo você trabalha na atual unidade do SUS?	Há menos de 1 ano;	27,9%	81
	Entre 2 e 5 anos;	33,3%	98
	Há mais de 5 anos menos de 15 anos;	31,7%	92
	Há mais de 15 anos;	7,1%	21
Durante sua trajetória profissional, você já atuou em casos de acidentes com serpentes?	Nunca;	74,1%	219
	Entre um e cinco casos;	19,8%	59
	Entre cinco e 10 casos;	2,8%	8
	Mais de dez casos;	3,3%	6
No atendimento do acidente com a serpente você fez uso do soro antídoto?	Sim;	71,7%	52
	Não;	28,3%	21
Qual tipo de soro foi utilizado?	Antibotrópico;	70,3%	51
	Antilaquéutico;	--	0
	Anticrotálico;	8,1%	6
	Antielapídico;	--	0
	Antibotrópico - Antilaquéutico;	--	0
	Antibotrópico - Anticrotálico;	21,6%	16
	Não havia antídoto disponível;	--	0
Qual o número de ampolas utilizadas?	1 ampola;	18,9%	14
	2 a 6 ampolas;	62,2%	45
	7 a 11 ampolas;	10,8%	8
	12 ou mais ampolas;	8,1%	6
Em que fase da sua formação acadêmica obteve informações sobre o uso de plantas medicinais (fitoterápicos)?	Graduação;	41%	120
	Especialização;	3,3%	9
	Residência;	2,4%	7
	Mestrado;	1,4%	4
	Doutorado;	0,5%	1
	Atualização profissional por meios particulares;	5,5%	16
	Atualização profissional no serviço;		
	Nunca recebi qualquer forma de capacitação complementar sobre este assunto;	12,7%	37
	33%	98	
Você conhece as políticas do SUS, sobre a orientação para o uso de fitoterápicos e valorização das plantas medicinais?	Sim;	42%	122
	Não;	58%	170
Na sua opinião, qual a importância do uso de (fitoterápicos) como recurso terapêutico para utilização pelo paciente?	Extremamente importante;	42,7%	126
	Muito importante;	41,6%	121
	Importante;	15,7%	45
	Pouco importante;	--	0
	Sem importância;	--	0
Você sente segurança para orientar a utilização de plantas medicinais (fitoterápicos) aos pacientes?	Sim;	74,9%	218
	Não;	25,1%	74

Tabela 3 Respostas dos usuários conforme formulário disponibilizado nas unidades básicas de saúde do município em 2018 a 2019

Pergunta	Opções de resposta	%	N
Você utiliza Plantas Medicinais com finalidades terapêuticas no cotidiano?	Sim;	74%	285
	Não;	26%	99
De que maneira você faz uso da planta?	Chás;	94%	268
	Cápsulas para ingestão oral;	22,7%	65
	Garrafadas;	33,3%	94
	Compressas;	15%	42
	Pomadas;	13,5%	38
	Outras formas;	14,6%	41
Com que frequência utiliza?	Casualmente (uma vez a cada 15 dias ou períodos maiores);	55,1%	157
	Frequentemente (pelo menos uma vez por semana);	34,1%	97
	Diariamente;	10,9%	31
Para qual finalidade você utiliza as plantas medicinais?	Para auxiliar no tratamento terapêutico de uma doença específica;	42,7%	122
	Faço uso de plantas medicinais para prevenir doenças de maneira geral;	35,2%	101
	Uso como bebidas para hidratação, ou seja, sem finalidade terapêutica específica;	22,1%	62
Por influência de quem você começou a fazer uso das Plantas Medicinais?	Mãe ou Pai;	43,4%	124
	Avós;	31,8%	91
	Conhecimento adquirido pesquisando sobre o assunto	12,4%	36
	Fui orientado por um conhecido da comunidade;	6%	17
	Conhecimento adquirido durante formação acadêmica;	5,2%	14
	Orientador Espiritual;	1,1%	3
Onde você teve acesso a estas plantas?	Foram compradas no mercado local;	24%	69
	Foram compradas na feira livre;	27%	78
	Foram compradas na drogaria;	5,2%	14
	Foram compradas em Herbanário;	2,6%	7
	Ganhei de um conhecido;	5,2%	14
	Recolhi pessoalmente nas áreas de vegetação;	13,5%	38
	Cultivo em minha propriedade.	22,5%	65
Você já recebeu de algum profissional do SUS alguma prescrição contendo fitoterápicos, ou indicação da utilização de plantas para auxiliar no seu tratamento de saúde?	Sim;	16,9%	48
	Não;	83,1%	237
Você aceitaria uma prescrição contendo fitoterápicos para tratar alguma doença se fosse repassado pelo profissional da unidade de saúde?	Sim;	98,1%	279
	Não;	1,9%	6
Você conhece alguma planta usada no tratamento de acidentes com serpentes?	Sim;	26,6%	102
	Não;	73,4%	283

Fonte: Trevisan, 2019.

Quadro 5 Indicações clínicas dos profissionais de saúde considerando plantas medicinais como recursos utilizados. Dados coletados entre 2018 e 2019

Indicação terapêutica relatada	Plantas medicinais relatadas pelos profissionais
Dores na garganta	Manjeriço (<i>Ocimum basilicum</i>), Hortelã (<i>Mentha</i>), Limão (<i>Citrus limon</i>)
Expectorante e tosse	Guaco (<i>Mikania glomerata</i>), Marcela (<i>Achyrocline satureioides</i>), Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>)
Redução de colesterol	Acácia branca (<i>Moringa oleifera</i>)
Atividade antiinflamatória	Matruz (<i>Dysphania ambrosioides</i>), Erva baleeira (<i>Cordia verbenacea</i>), Acácia branca (<i>Moringa oleifera</i>)
Sintomas da menopausa	Amora (<i>Morus nigra</i> L., <i>Morus alba</i> L.)
Sintomas de cálculos renais	Quebra-pedra (<i>Phyllanthus niruri</i>), Cabelo de milho (<i>Stigma maydis</i>), Carqueja (<i>Baccharis trimera</i>), Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)
Controle da ansiedade	Capim cidreira (<i>Cymbopogon citratus</i>), Camomila (<i>Matricaria chamomilla</i>), Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>).
Atividade antibiótica	Sucupira (<i>Pterodon emarginatus</i>)
Atividade cicatrizante	Babosa (<i>Aloe vera</i>)
Sintomas de acidez gástrica	Espinheira Santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)

Fonte: Trevisan, 2020

Conforme as respostas obtidas (Tabela 2), foi possível observar que 33,9% não possuem nenhuma instrução técnica sobre plantas medicinais e 57,4% dos profissionais desconhecem as políticas do SUS sobre o uso de fitoterápicos e a valorização das plantas medicinais. Quando questionados sobre o sentimento de segurança técnica para orientar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos durante os atendimentos, em 74,9% das respostas, os profissionais relataram que não se sentem seguros em proceder com essas indicações.

Por outro lado, ao serem questionados sobre a opinião a respeito da importância do uso de plantas medicinais e fitoterápicos, 47,4% consideraram extremamente importante, 38,5% consideraram muito importante e 14,1% importante. Nenhum profissional considerou pouco importante ou sem importância.

Assim, suscita-se que a possibilidade da reduzida utilização destes recursos na atenção básica do município, seria da não inclusão desta pauta nos planejamentos, nos temas de educação permanente e a ausência de opções na Relação de Medicamentos Essenciais do Município que não possui medicamentos fitoterápicos disponíveis aos pacientes atendidos nas Unidades de Saúde na lista atual (PALMAS, 2019).

De maneira geral, na medida em que se estudam plantas com potencial medicinal, o arsenal de opções disponíveis aos profissionais de saúde deveria aumentar pois, é fato que,

algumas plantas já possuem informações de base regulamentar para serem consideradas como recursos medicamentosos. Destaca-se ainda que a prática da fitoterapia pode permitir à população o contato com sua história, resgatando e valorizando costumes tradicionais e culturais, podendo inclusive servir como meio para o fortalecimento das relações da comunidade com a equipe de saúde (MATTOS et al., 2018).

Pelos resultados levantados no estudo 56,3% dos participantes são servidores efetivos, onde 33,9% atuam no serviço público há mais de 15 anos, 25,7% há mais de cinco anos, 15,8% entre dois e cinco anos de atuação no serviço público e 24,6% dos participantes da pesquisa relataram ter menos de um ano de atuação.

Ao serem questionados sobre o tempo que atuam na mesma unidade de saúde, apenas 7,1% relataram trabalhar há mais de 15 anos no mesmo local, 31,7% há mais de cinco anos e 33,3% há mais de dois anos e 27,9% estão no local há menos de um ano.

Observando a porcentagem de profissionais efetivos que participaram da pesquisa, relatando mais de cinco anos de carreira, poderia ser mais amplo o conhecimento relatado sobre as práticas que fazem parte da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. Sendo assim, estes resultados podem contribuir para explicar a tímida utilização do arsenal terapêutico tradicional da região.

Outro fator importante a ser levado em consideração na pouca efetividade do reconhecimento das práticas populares da comunidade é o tempo que os profissionais atuaram no mesmo local, pois este fator favorece a criação de vínculos e oportunidades para reconhecer essas práticas e vir a considerá-las como uma alternativa útil nas estratégias de ampliação do cuidado.

O exercício da interdisciplinaridade e da ampliação das práticas integrativas de saúde em substituição ao do modelo biomédico convencional, que permite a convivência das práticas não convencionais, é complexo e exige processos, por vezes, longos e com períodos de adaptação. Para isto se torna necessária a construção de vínculos para efetivar a reciclagem de paradigmas entre os profissionais e a criação de outros processos mais alinhados com estas propostas (MELO et al., 2013).

O uso dos medicamentos alopáticos é importante e o tradicional ou fitoterápico também pode vir a ser. Nesta linha, o reconhecimento das práticas culturais, tradicionais nas comunidades, é uma das ferramentas para o sucesso da efetivação do cuidado integral à saúde da população. Para tal, é necessário que haja aceitação do profissional para ter credibilidade e perspectivas de sucesso na inclusão (TELESI, 2016).

Seguindo no levantamento de informações, abordando a experiência dos profissionais de saúde no atendimento de pessoas acidentadas por serpentes, 73,3% relataram nunca ter atuado em agravos desta natureza. Contudo 20,5% relataram ter atendido entre um e cinco pacientes acidentados, 3,1% atuaram em até dez casos e 3,1 % já tiveram experiência de atender mais de dez casos. Essas baixas ocorrências nas Unidade de Saúde são, em parte, justificadas pelo atendimento de Urgência e Emergências do município ser concentrado nos Pronto Atendimentos de Saúde, que deve ser o destino mais frequente destas ocorrências.

Os profissionais puderam responder também sobre a utilização de plantas medicinais no tratamento do acidente durante o atendimento ou que tenha sido utilizado antes da chegada do paciente ao estabelecimento de saúde, todavia as respostas foram negativas sobre o conhecimento destas práticas.

Os resultados levantados sobre o quesito do atendimento aos acidentados, revelaram que a conduta escolhida em 69,2% dos casos foi o uso de antiveneno. O antiveneno mais relatado foi o antibotrópico, com 69,4% das respostas, 22,2% com botrópico-crotálico e 8,3% com crotálico. Estes resultados são concordantes com o que a literatura científica vem informando, pois apresentam as serpentes jararacas (gênero *Bothrops*) como as principais responsáveis pelos acidentes no Brasil (BOCHNER et al., 2003; MISE et al., 2018; SILVA et al., 2018; BRASIL-c, 2019; SILVA et al., 2020).

Se por um lado os profissionais fazem uso timidamente do arsenal terapêutico natural, a população, por sua vez, demonstra possuir estratégias medicamentosas tradicionais bastante evidentes.

Pesquisado junto aos usuários sobre o hábito de utilizar plantas medicinais, levantou-se que 74% dos entrevistados fazem uso habitualmente de plantas medicinais para fins terapêuticos. A maioria dos usuários, 94%, faz uso delas na forma de chás, seguido de 33,3% com o uso de garrafadas. Outra forma relatada por 22,7% dos usuários participantes foi a ingestão de cápsulas contendo plantas maceradas, 15% relatou uso de compressas e 13,5% na forma de pomadas.

Os usuários entrevistados relatam que a frequência do uso de plantas medicinais é de, pelo menos, uma vez a cada 15 dias, para 51,1% deles, 34,1% relataram fazer uso semanal e 10,9% diariamente. O emprego do uso de plantas é direcionado a uma patologia específica em 42,7% dos usuários, 35,2% informou que faz uso de plantas medicinais como uma medida de prevenção de doenças de maneira geral e 21,4% faz uso apenas como hidratação, sem finalidade terapêutica específica ou orientada por profissional de saúde.

Entre a população entrevistada, a utilização das plantas medicinais se deu, pela influência dos pais em 43,4% dos casos, seguido pelos avós com 31,8%, ou seja, a base deste hábito vem das relações e do ambiente doméstico. Outra parcela de 12,4% dos usuários relatou fazer uso de plantas medicinais por ter estudado sobre o assunto, 5,2% dos usuários informaram fazer uso por indicação de um conhecido e apenas 1,1% faz a utilização de plantas medicinais por meio de orientação espiritual.

As plantas medicinais são adquiridas em diversos locais e de diferentes fontes, conforme as respostas obtidas neste trabalho. Parte dos usuários, 27%, recorre às feiras livres da cidade, 24%, buscam as plantas medicinais nos comércios locais e outra parcela de 22,5% as cultivam. Interessante observar neste estudo que uma outra parte da população, 13,5%, relata ainda manter hábitos de fazer coletas nas áreas de vegetação, em busca das plantas medicinais para seu consumo. Importante destacar que foi dada como opção de origem das plantas consumidas em farmácias (drogarias) e ervanários, todavia essas opções foram escolhidas por apenas 5,2% e 2,6%, respectivamente.

Os resultados deste estudo demonstraram que o consumo de plantas medicinais, pela comunidade, pode estar mais associado ao conhecimento popular sobre as funcionalidades terapêuticas tradicionais das plantas, desta e de outras regiões, do que ao empenho dos profissionais de saúde em fortalecer e difundir estas práticas. Situações semelhantes foram relatadas em outros estudos, demonstrando que estas práticas são comuns e fazem parte do processo de autocuidado nas comunidades (BRUNING et al., 2012; BADKE et al., 2019).

Ao consultar se os usuários receberam alguma prescrição contendo plantas medicinais ou fitoterápicos por algum profissional de saúde do SUS, objetivando realizar algum tratamento de saúde, 83,1% dos usuários participantes responderam negativamente. O estudo ainda questionou se houvesse prescrição por um profissional de saúde do SUS nessa linha, ou seja, à base de plantas medicinais ou de fitoterápicos, 98,1% dos participantes informaram que aceitariam o tratamento.

Os usuários foram questionados sobre os conhecimentos que possuíam a respeito das plantas medicinais e a indicação para o tratamento de acidentes com serpentes. Diferente dos profissionais de saúde, 26,7% dos usuários relataram conhecer alguma planta com esta propriedade, como o óleo de buriti, a erva tipi, o barbatimão, a batata de tiú, a arnica, o araticum, entre outras, conforme resultados apresentados na Tabela 3. Estas informações são importantes porque fazem sugestão de reconhecimento da biodiversidade regional com os costumes e práticas da medicina tradicional na região.

Tabela 4 Relação de plantas medicinais antiofídicas descritas pelos usuários do SUS do município de Palmas/TO. Dados coletados entre 2018 e 2019

Plantas relacionadas	Parte da planta utilizada	Frequência de citação absoluta %	
Buriti	Óleo retirado do fruto	29	28,44%
Batata de Teiú	Raiz, (tubérculo)	18	17,64%
Erva tipi ou erva guiné	Folhas (partes aéreas)	17	16,66%
Brutus (araticum)	Folhas, sementes do fruto	8	7,84%
Arnica	Partes aéreas	7	6,86%
Barbatimão	Cascas do caule	4	3,92%
Paucoã	Folhas	4	3,92%
Canarana ou Cana do Brejo	Folhas amassadas ou chá	3	2,94%
Pinhão bravo	Seiva liberada pelo fruto	3	2,94%
Planta cabelo de nego	Folhas	2	1,96%
Poejo	Folhas	2	1,96%
Andiroba	Óleo do fruto	2	1,96%
Erva cidreira	Folhas	1	0,98%
Goiaba de anta	Folhas (partes aéreas)	1	0,98%
Jalapa Composta	Folhas	1	0,98%
Total de respostas computadas		102	100%

Fonte: Trevisan, 2020

Os usuários também responderam sobre a parte da planta que usam para o tratamento, 86,9% indicaram as partes aéreas (folhas, galhos, cascas, frutos), 8,2% a raiz e 4,9% as sementes. Estas informações vêm colaborar com a demonstração da existência de conhecimentos populares dos usuários sobre as plantas da região, agregando valor medicinal ao uso delas, em maior quantidade na forma de chás, conforme as respostas obtidas. Assim, tem-se aqui, pelo conjunto apresentado, uma robusta exposição baseada no saber popular (ALENCAR et al., 2019; FERNANDES, 2020).

O interesse e a confiança da comunidade pelas plantas podem favorecer as estratégias de saúde e não devem ser ignorados, como de fato ocorre nos modelos de atenção de saúde convencionais. É necessário levar em conta as dificuldades dos profissionais, as possibilidades de eventos adversos, efeitos colaterais e, ainda, a reduzida regulamentação sanitária para o assunto. Enfim, são fatores importantes, mas não devem servir como argumento para justificar o abandono ou refutação dessas estratégias.

O consumo de plantas medicinais também pode estar relacionado aos fatores sociais e na impossibilidade de aquisição de outros medicamentos, nesses casos, a fonte medicamentosa mais acessível pode ser proveniente da medicina popular. Além disso, fatores como a acessibilidade e os valores culturais associados, podem favorecer a medicina popular como

alternativa para lidar com os agravos que acometem a população local (BRUNING et al., 2012; MATSUCHITA et al., 2015; INDRIUNAS; AOYAMA, 2018).

É importante destacar que no Tocantins, os acidentes ofídicos seguem o padrão epidemiológico clássico, tendo grande parte da população acidentada vivendo na área rural (LEOBAS et al. 2016; QUEIRÓS et al., 2020). Este fator favorece a consideração do possível emprego de plantas medicinais nos acidentes ofídicos, pois a dificuldade natural sobre o acesso e a demora no atendimento devido as distâncias que precisam ser percorridas até chegar à unidade de atendimento de saúde, são importantes nas consequências destes acidentes (FEITOSA et al., 2020).

Também foi observado que existe o hábito do consumo de plantas medicinais de maneira importante no cotidiano (Tabela 3), e não se identificou neste estudo, que esteja associado a uma prática cultural em particular. Ela provavelmente se mantém devido ao reconhecimento da comunidade sobre os valores e informações sobre plantas medicinais, provenientes das práticas populares e culturais naturais da região, associadas com aquelas oriundas das diversas origens culturais das pessoas que vivem na comunidade atualmente.

Da mesma maneira, quando se observa os conhecimentos sobre as plantas medicinais destinadas ao tratamento de acidentes com serpentes, as opções destacadas pela população (Tabela 3), pertencem às ofertas trazidas de várias culturas e comunidades que habitam em diferentes áreas do Cerrado e da Amazônia. Por isso, o arsenal tradicional de recursos medicamentosos utilizados no autocuidado da comunidade deve ser conhecido, compreendido e considerado nos planejamentos de saúde como uma opção nas estratégias de atuação das equipes da atenção primária, em busca de realizar e ampliar o cuidado de saúde.

Ademais, o fato de os hábitos da comunidade sugerir serem resultado dos valores culturais miscigenados da região, da literatura especializada ou de práticas tradicionais dos usuários que agora vivem nesta comunidade, não diminuem a relevância nas relações atuais. Se for reconhecida como uma fonte de conhecimento popular, pode favorecer o processo de fortalecimento das relações entre os profissionais e os usuários em prol do cuidado integral da saúde.

4.2 Perfil fitoquímico do extrato bruto alcoólico da *Petiveria alliacea* L.

A construção dos estudos interligando o conhecimento popular e o reconhecimento científico dos mecanismos e substâncias envolvidas, proporciona vantagens que compreendem o reconhecimento sobre as práticas populares, a agregação de importância sobre o patrimônio

genético da biodiversidade local, bem como a melhoria no entendimento das relações sociais entre a comunidade em si e com a flora local.

Nessa pesquisa, houve vários relatos sobre o uso popular de plantas medicinais, entre eles a informação que interessou em especial a este estudo, o da *Petiveria alliacea* L., que foi reconhecidas pelas suas propriedades antiofídicas e repelentes para serpentes. Assim a partir da utilização popular, e das práticas relatadas, foram realizados estudos para caracterizar cientificamente essas propriedades.

Para ampliar o entendimento sobre os efeitos, é preciso compreender sobre quais são as substâncias presentes no vegetal. Por isso o extrato bruto alcoólico da *Petiveria alliacea* L. foi submetida à avaliação fitoquímica qualitativa, o que permitiu detectar a presença de compostos associados a ciclos metabólitos secundários conforme os resultados apresentados na Tabela 4.

Tabela 5 Resultados da análise fitoquímica qualitativa do extrato bruto da *Petiveria alliacea* L., sob método de extração com solvente hidroalcoólico (etanol a 80%)

Metabólito investigado	Resultado *
Açúcares redutores	+
Taninos	+++
Saponinas espumíficas	+++
Triterpenos e esteroides	+++ (verde)
Compostos Fenólicos	++++
Flavonoides	+++ (vermelho)
Cumarinas	++
Antraquinonas	++ (verde)
	+ (rósea)
	+ (vermelho)
	++ (laranja avermelhado)
Alcaloides	++
	++

Fonte: Trevisan, 2020. * Simbologia: (+) traços mínimos de evidências da reação, (++) Traços evidentes de constatação da reação, (+++) evidência clara da reação e intensidade destacada, (+++++) evidência clara da reação com forte intensidade, (-) resultado negativo.

Buscou-se, a partir da observação nas reações químicas selecionadas, indicar ou não a presença de substâncias. Na Tabela 4, podemos perceber que o extrato bruto alcoólico da

Petiveria alliacea L. possui representatividade qualitativa de alguns compostos secundários com importantes funções biológicas estabelecidas. Foi observado nas reações a positividade para presença de terpenos esteroidais, compostos fenólicos, flavonoides bem como a presença de alcaloides.

A presença destes compostos no extrato alcoólico bruto, levanta expectativas para o entendimento científico sobre a atividade biológica presente. Assim, o entendimento dos efeitos do envenenamento da serpente *Petiveria alliacea* L., e os efeitos produzidos no uso do extrato, pode contribuir na compreensão da atividade no organismo vivo. E com isso aprimorar a funcionalidade, tanto como opção medicamentosa antiofídica, baseado na comprovação de propriedades já descritas na literatura, bem como do possível efeito repelente para serpentes.

4.3 Avaliação da toxicidade dos extratos da *Petiveria alliacea* L.

O estudo das plantas medicinais, deve levar em consideração o entendimento dos efeitos fisiológicos como um todo nos organismos, ou seja, efeitos benéficos e potenciais efeitos tóxicos. Assim a investigação da atividade biológica do extrato da *Petiveria alliacea* L. seguiu em busca de compreender inicialmente sobre a toxicidade do uso do extrato. Foram considerados fatores de letalidade e de toxicidade aguda, para definir se o composto tem potencial positivo para seguir na investigação sobre seus efeitos fisiológicos na atividade antiofídica.

De imediato, a constatação de não ter havido mortes na dose de 300 mg/kg (n=3), nas primeiras 24 horas após o tratamento, justificou testar a dose de 2.000 mg/kg, (n=3) seguindo o mesmo protocolo, obtendo-se resultados semelhantes (Tabela 5).

O experimento seguiu em 3 grupos de camundongos, dois grupos foram tratados com o extrato liofilizado da *Petiveria alliacea* L. Um grupo recebeu a dose de 300 mg/kg v.o (n=3) (Grupo teste P.300), outro grupo recebeu a dose de 2.000 mg/kg v.o (n=3) (Grupo Teste P.2000), o terceiro grupo foi o controle (n=2) (Grupo Controle), sendo administrada apenas a solução alcoólica 20%. Esse protocolo, permitiu realizar a verificação do nível de toxicidade do extrato em teste, envolvendo parâmetros comportamentais e fisiológicos e possibilitou inferir sobre a potencialidade tóxica na utilização oral do extrato, nas doses utilizadas.

Tabela 6 Escores dos parâmetros comportamentais após 14 dias de observação

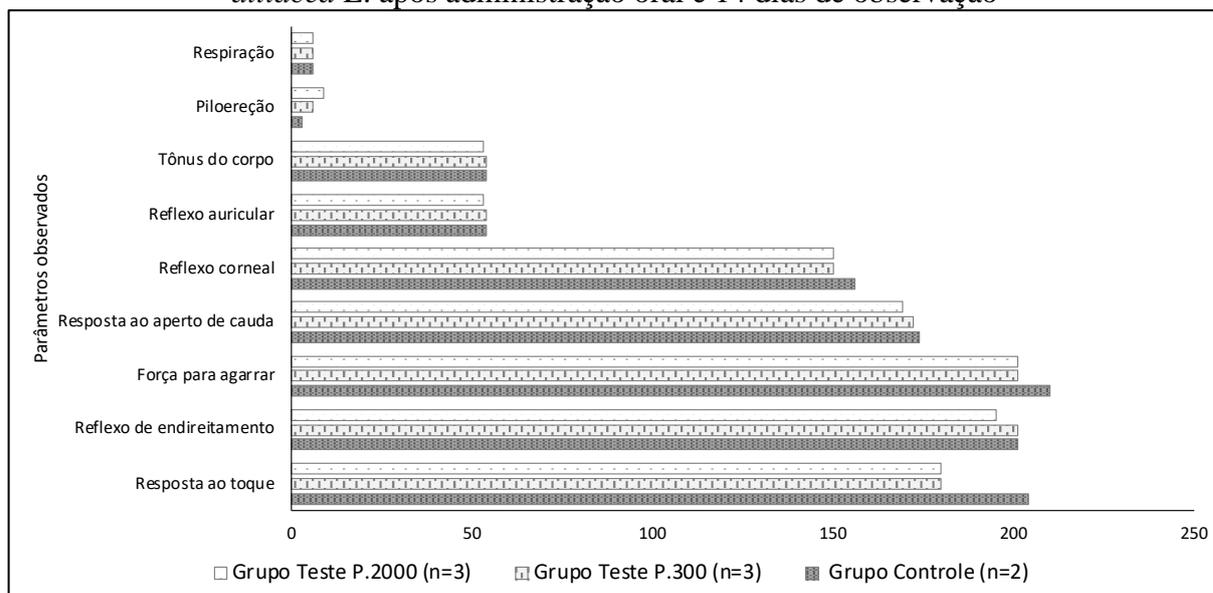
Parâmetros analisados	Grupo Controle	Grupo Teste P.300	Grupo Teste P.2000
Força para agarrar	210	201	201
Resposta ao toque	204	180	180
Reflexo de endireitamento	201	201	195
Resposta ao aperto de cauda	174	172	169
Reflexo corneal	156	150	150
Tônus do corpo	54	54	53
Reflexo auricular	54	54	53
Respiração	6	6	6
Piloereção	3	6	6

Fonte: Trevisan, 2020. Escore dos parâmetros comportamentais dos camundongos observados por 14 dias após administração oral em dose única do extrato de *Petiveria alliacea* L. Grupo Controle sem tratamento, apenas veículo. Grupo Teste P.300, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 300 mg/kg, v.o. Grupo Teste P.2000, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 2.000 mg/kg, v.o. Os parâmetros lacrimação, convulsões, tremores, fêmito vocal, irritabilidade, contorção, Posição do trem posterior e ataxia não foram observados.

Na interpretação dos resultados apresentados na Tabela 5, pode-se destacar que não houve mortes durante o período de teste, isso afasta a condição de letalidade como resultado tóxico do extrato. De maneira geral, na menor dose, ou seja, o Grupo Teste P.300, não produziram efeitos significativos em nenhum dos parâmetros comportamentais observados quando comparados com o grupo controle (Grupo Controle). Já na dose de 2.000 mg/kg (Grupo Teste P.2000) do extrato de *Petiveria alliacea* L. administrado oralmente e em dose única, foi observada diferença significativa ($p=0,002$) na média do peso corporal dos camundongos.

A avaliação comportamental dos camundongos que receberam o extrato da *Petiveria alliacea* L. via oral, nas doses de 300 mg/kg (Grupo Teste P.300) e 2.000 mg/Kg (Grupo Teste P.2000) e observados durante os quinze dias, conforme a Tabela 5 e o Gráfico 1, permitiu constatar que não houve alterações significativas nos parâmetros avaliados, quando comparados com os camundongos controles, ou seja, o extrato em teste não promoveu alterações perceptíveis nos sistemas respiratório, nervoso central, periférico somático, autônomo e locomotor.

Gráfico 1 Escores dos parâmetros de avaliação da toxicidade do extrato alcoólico de *Petiveria alliacea* L. após administração oral e 14 dias de observação



Fonte: Trevisan, 2020. Escore dos parâmetros comportamentais dos camundongos observados por 14 dias após administração oral em dose única do extrato de *Petiveria alliacea* L. Grupo Controle sem tratamento, apenas veículo. Grupo Teste P.300, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 300 mg/kg, v.o. Grupo Teste P.2000, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 2.000 mg/kg, v.o. Os parâmetros lacrimação, convulsões, tremores, frêmito vocal, irritabilidade, contorção, posição do trem posterior e ataxia não foram observados.

Destaca-se que os parâmetros utilizados são relacionados à existência de atividades tóxicas em plantas. Nesse estudo muitos não foram percebidos como os tremores, convulsões, lacrimação, mudanças no ritmo respiratório, cianose ou ataxia. E dentre os parâmetros que puderam ser observados durante a avaliação, gerando escores, estes não foram diferentes dos camundongos controles, a exemplo da resposta ao aperto de cauda e ao toque, reflexo de endireitamento, corneal, auricular, força para agarrar e o tônus do corpo. Esses resultados permitem inferir que a planta não desenvolve respostas tóxicas aparentes quando utilizadas pela via oral nesses intervalos de doses testados.

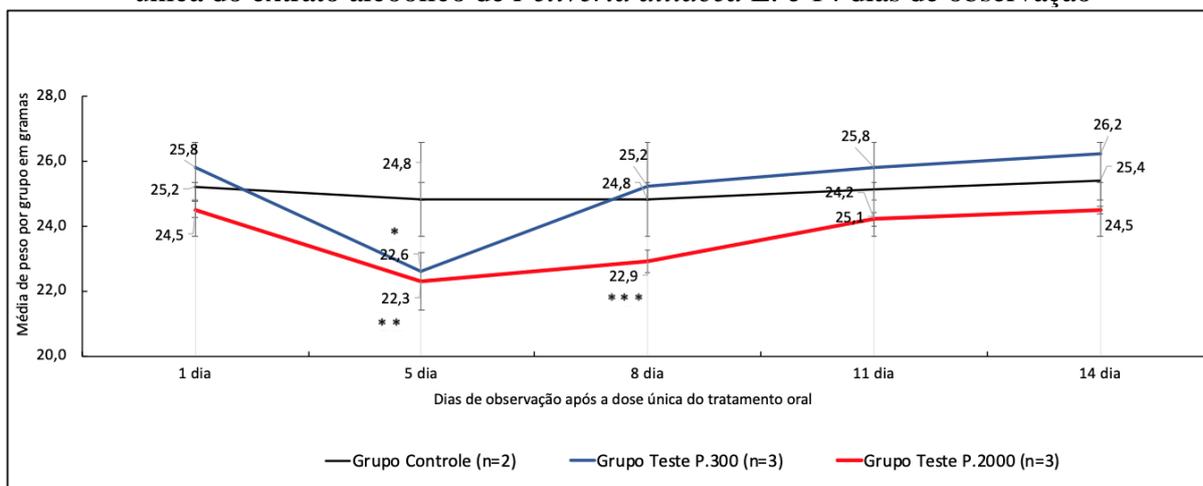
Na análise dos comportamentos, notou-se que na dose de 2.000 mg/kg (Grupo Teste P.2000) os animais tiveram a ambulação diminuída nas primeiras três horas do tratamento, retornando ao normal ao final das seis horas. Constatou-se também, que as médias dos pesos dos camundongos nas duas doses, diminuíram significativamente na medida do quinto dia ($p < 0,003$ na dose de 300 mg/kg, e $p < 0,002$ no quinto e oitavo dia, na dose de 2.000 mg/kg) voltando a ser igual às médias dos controles no 8º dia para a dose de 300 mg/kg e no 11º dia para a dose de 2000 mg/kg. Ao final do período de teste, no 14º dia, todos os grupos estavam com médias de pesos sem diferença significativas quando comparadas com o grupo controle, conforme pode ser observado na Tabela 6 e Gráfico 2.

Tabela 7 Médias das variações dos pesos dos camundongos em gramas (\pm desvio padrão) após administração oral em dose única do extrato alcoólico de *Petiveria alliacea* L. e 14 dias de observação

Tempo de teste	Grupo Controle	Grupo Teste P.300	Grupo Teste P.2000
1 dia	25,2 \pm 0,55	25,8 \pm 0,23	24,5 \pm 0,25
5 dias	24,8 \pm 0,55	22,6 \pm 0,268 *	22,3 \pm 0,87 **
8 dias	24,8 \pm 0,54	25,2 \pm 0,20	22,9 \pm 0,35 ***
11 dias	25,1 \pm 0,55	25,8 \pm 0,40	24,2 \pm 0,21
14 dias	25,4 \pm 0,65	26,2 \pm 0,06	24,5 \pm 0,12

Fonte: Trevisan, 2020. Variação das médias dos pesos dos camundongos observados por 14 dias após administração oral em dose única do extrato de *Petiveria alliacea* L. Grupo Controle sem tratamento, apenas veículo. Grupo Teste P.300, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 300 mg/kg, v.o. Grupo Teste P.2000, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 2.000 mg/kg, v.o. * $p < 0,003$; ** $p < 0,002$; *** $p < 0,002$, Teste t de Student.

Gráfico 2 Variação das médias dos pesos dos camundongos após administração oral em dose única do extrato alcoólico de *Petiveria alliacea* L. e 14 dias de observação



Fonte: Trevisan, 2020. Variação das médias dos pesos dos camundongos observados por 14 dias após administração oral em dose única do extrato de *Petiveria alliacea* L. Grupo Controle sem tratamento, apenas veículo. Grupo Teste P.300, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 300 mg/kg, v.o. Grupo Teste P.2000, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 2.000 mg/kg, v.o. * $p < 0,003$; ** $p < 0,002$; *** $p < 0,002$, Teste t de Student.

Para observar se o tratamento com o extrato em teste nas duas doses (Grupo Teste P.300 e Grupo Teste P.2000) produziram alterações fisiológicas possíveis de serem analisadas visualmente ou que sugerissem prejuízos ao funcionamento nos sistemas respiratório, cardíaco, hepático e renal, os órgãos dos animais foram pesados após o término do período de observação.

A análise macroscópica visual dos órgãos avaliados não demonstrou nenhuma alteração visual perceptível ou que sugerisse perda na função ou processo patológico em curso (dados

não mostrados). A pesagem dos órgãos também não revelou serem estatisticamente diferentes quando comparados com os pesos do grupo controle conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 8 Média de peso dos órgãos dos camundongos em gramas após administração oral em dose única do extrato alcoólico de *Petiveria alliacea* L. e 14 dias de observação

Grupos experimentais	Peso total	Coração	Fígado	Rins	Pulmão
Grupo Controle	25,36	1,66	13,57	3,89	1,86
Grupo Teste P.300	24,69	1,52	13,66	3,63	1,57
Grupo Teste P.2000	25,11	1,53	13,74	4,32	1,55

Fonte: Trevisan, 2020. Variação dos pesos dos órgãos dos camundongos após 14 dias após administração oral em dose única do extrato de *Petiveria alliacea* L. Grupo Controle sem tratamento, apenas veículo. Grupo Teste P.300, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 300 mg/kg, v.o. Grupo Teste P.2000, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 2.000 mg/kg, v.o.

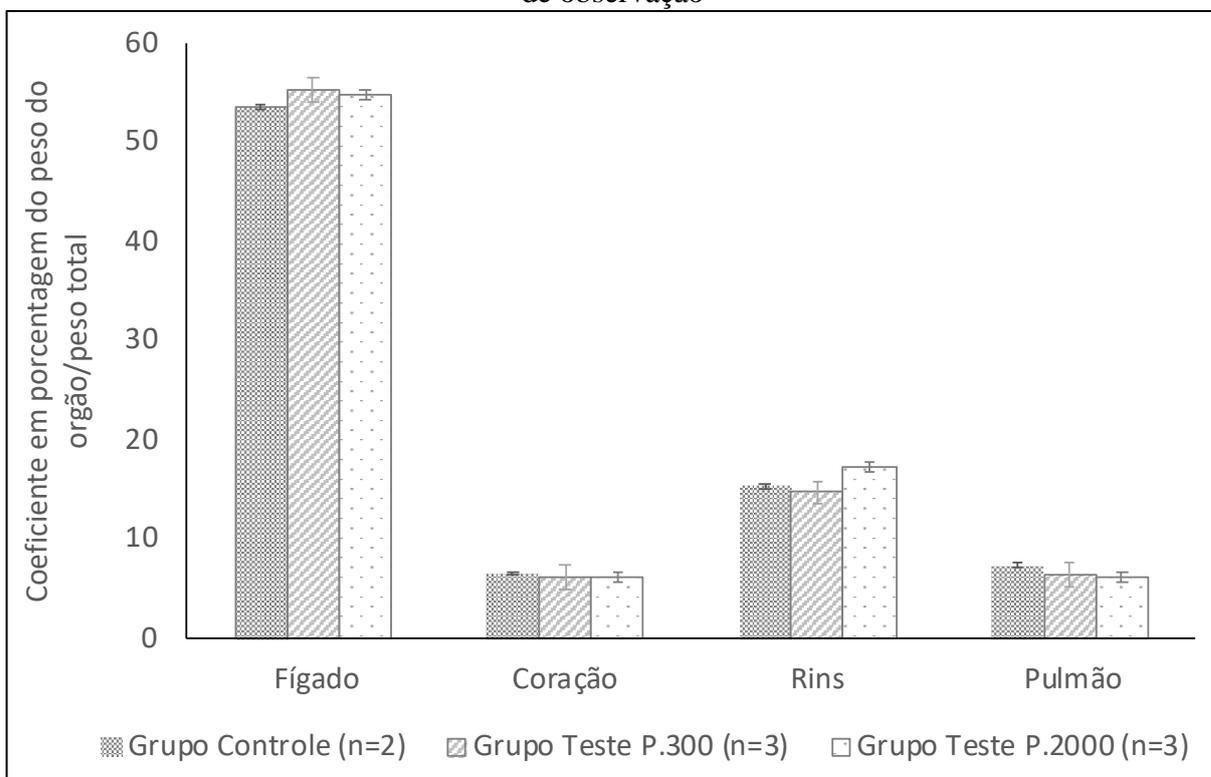
Para verificar se os órgãos estavam mantendo suas proporções, com relação ao peso corporal, também foi realizada a verificação na razão do peso dos órgãos pelo peso total do animal, como forma de análise da normalidade da proporção destes órgãos. Conforme os resultados apresentados, nenhuma proporção foi significativamente diferente quando comparada com os controles, conforme apresentado na Tabela 8 e no Gráfico 3.

Tabela 9 Coeficiente em porcentagem do peso dos órgãos pelo peso corporal total após administração oral em dose única do extrato alcoólico de *Petiveria alliacea* L. e 14 dias de observação

Grupos experimentais	Fígado	Coração	Rins	Pulmão
Grupo Controle	53,48 ± 0,9	6,53 ± 0,2	15,35 ± 1,2	7,34 ± 0,5
Grupo P.300	55,34 ± 0,9	6,15 ± 0,2	15,05 ± 1,2	6,44 ± 0,5
Grupo P.2000	54,70 ± 0,9	6,08 ± 0,2	17,20 ± 1,2	6,18 ± 0,5
Teste T (Grupo Controle x Grupo P.300)	0,759	0,234	0,057	0,071
Teste T (Grupo Controle x Grupo P.2000)	0,134	0,133	0,471	0,053

Fonte: Trevisan, 2020. Coeficiente em porcentagem dos pesos dos órgãos pelo peso total dos camundongos após 14 dias da administração oral em dose única do extrato de *Petiveria alliacea* L. Grupo Controle sem tratamento, apenas veículo. Grupo Teste P.300, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 300 mg/kg, v.o. Grupo Teste P.2000, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 2.000 mg/kg, v.o.

Gráfico 3 Coeficiente em porcentagem de relação peso dos órgãos pelo peso corporal total após administração oral em dose única do extrato alcoólico de *Petiveria alliacea* L. e 14 dias de observação



Fonte: Trevisan, 2020. Coeficiente em porcentagem dos pesos dos órgãos pelo peso total dos camundongos após 14 dias da administração oral em dose única do extrato de *Petiveria alliacea* L. Grupo Controle sem tratamento, apenas veículo. Grupo Teste P.300, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 300 mg/kg, v.o. Grupo Teste P.2000, tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. 2.000 mg/kg, v.o.

Assim, a avaliação da segurança dos extratos da *Petiveria alliacea* L. foram considerados satisfatórios, tendo como base os resultados obtidos, pois não foi observada a ocorrência de mortes, lesão tecidual ou perda funcional aparente nos órgãos, inferindo que não há efeitos tóxicos agudos no uso oral, nas doses testadas (Grupos Testes P.300 e P.2000).

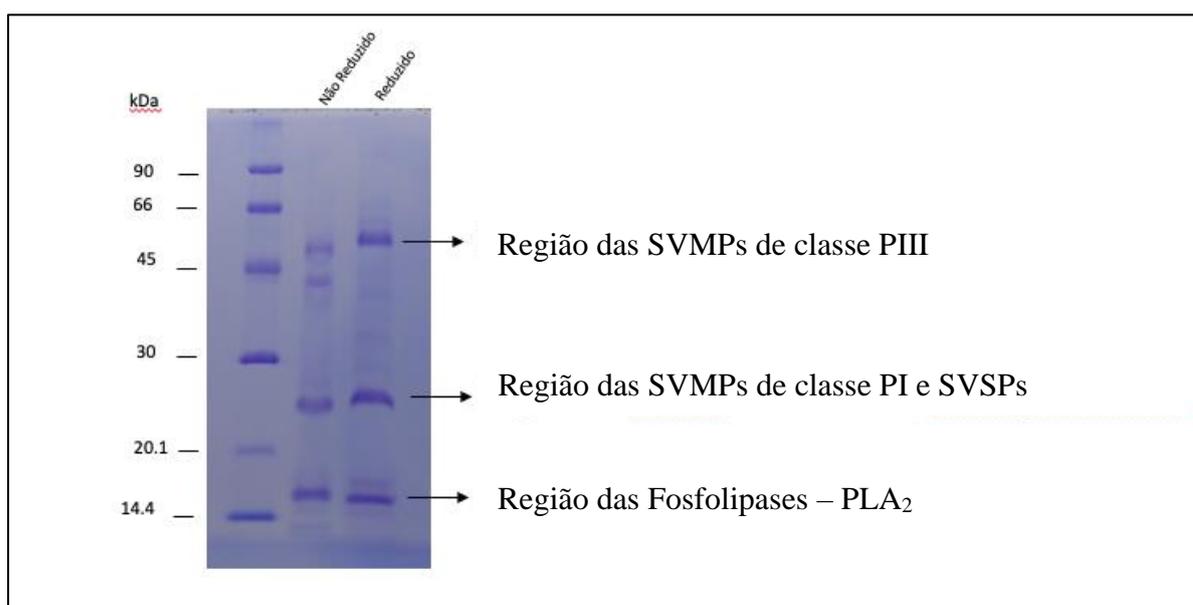
4.4 Caracterização química do pool de venenos de serpentes *Bothrops moojeni*

No estudo sobre efeitos biológicos produzidos pelo extrato da *Petiveria alliacea* L., associados à atividade popular antiofídica, é importante que se compreenda também como o veneno é formado e de que maneira esses constituintes desencadeiam efeitos nos organismos vivos. Essas informações permitem compreender sobre os efeitos observados e fazer uma analogia ao que seria a representação da constituição geral dos venenos predominantes entre as serpentes da espécie *Bothrops moojeni* desta região.

A separação e a quantificação relativa por amostragem espectral das substâncias presentes no pool de veneno da *Bothrops moojeni* usado neste estudo, foi realizada de acordo com seu tamanho e massa molecular, por eletroforese unidimensional em gel de poliacrilamida e pela cromatografia de alta performance.

Os resultados obtidos na Figura 10, mostram pelo menos 3 grandes grupos de proteínas, representadas em diferentes massas moleculares, na identificação das famílias de material proteico presente. Destaca-se as metaloproteases (SVMPs) encontradas no tempo de retenção na banda dos 45 a 90 Kda, serinoproteases (SVSPs) encontradas na banda dos tempos de retenção de 20.1 a 30 Kda, e a fosfolipase A₂ (PLA₂) no tempo de retenção dos 14.4 Kda. A avaliação do perfil proteico, teve como suporte para reconhecimento os estudos de Zelanis et al. (2016).

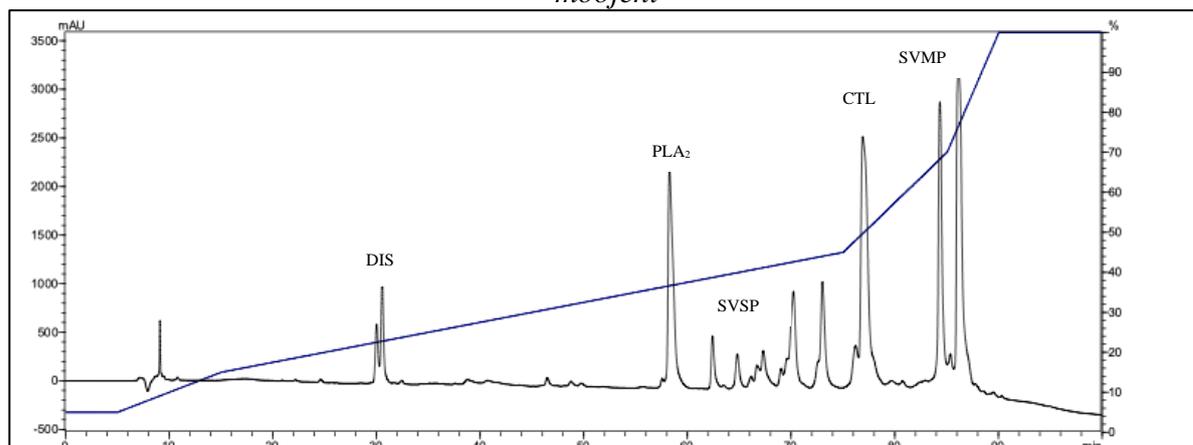
Figura 10 Eletroforese em gel de poliacrilamida do pool de veneno de *Bothrops moojeni*



Fonte: Trevisan, 2020. Perfil proteico do veneno bruto do *pool* da *Bothrops moojeni* por SDS-PAGE unidimensional. Gel de poliacrilamida 12,5% (SDS-PAGE), corado com *Comassie Blue* representando o perfil proteico do pool de veneno em condições não redutoras e redutoras.

Esses resultados foram concordantes com os resultados da análise Cromatográfica Líquida de Alta Performance (HPLC) na Figura 11, que apresenta como grupamentos proteicos presentes no pool dos venenos das serpentes *Bothrops moojeni* utilizadas no experimento, picos para as desintegrinas, fosfolipases do tipo A₂, picos para as serinoproteases, metaloproteases do tipo Lecitina, e metaloproteases PI e PIII.

Figura 11 Análise cromatográfica líquida de alta performance do *pool* de venenos de *Bothrops moojeni*



Fonte: Trevisan, 2020. Perfil cromatográfico do pool de veneno de *Bothrops moojeni*, com amostras contendo 2 mg de veneno liofilizado bruto aplicadas a uma coluna acoplada a um sistema HPLC. As proteínas foram eluídas a 2 mL/min, A separação foi monitorada a 214 nm e as regiões eluíram desintegrinas (Dis), fosfolipase A₂ (PLA₂), serinoproteínas (SVSP), tipo C tipo lectina (CTL) e metaloproteínas (SVMP).

É sabido que os efeitos dos envenenamentos estão intimamente relacionados com a natureza da composição do veneno e que, mesmo entre as serpentes da mesma espécie, podem existir diferenças entre os efeitos fisiológicos nos envenenamentos (SERRANO et al., 1993).

Essas evidências auxiliam no entendimento do perfil do envenenamento pois, devido ao perfil proteico encontrado no *pool* de venenos da *Bothrops moojeni*, a presença das enzimas fosfolipásicas (PLA₂), por exemplo, pode repercutir na injúria do envenenamento com degradação da hialuronidase extracelular e ações inflamatórias, bem como na produção do edema. De maneira geral, os estudos apresentam como efeitos das fosfolipases a associação com a elevação da permeabilidade vascular, recrutamento de neutrófilos e a ocorrência acelerada da citotoxicidade e da necrose tecidual (MUNIZ et al., 2000; BAZAA et al., 2010; CORASSOLA et al., 2013; RODRIGUES et al., 2018).

Já a atividade enzimática das metaloproteases, das serinoproteases, enzimas liberadoras de lectinas e as desintegrinas nos fornecem indicações para o entendimento do mecanismo no envenenamento botrópico envolvendo efeitos fisiológicos proteolíticos e miotóxicos associadas aos distúrbios teciduais e hemostáticos e que vão contribuir para a diversidade nas injúrias do envenenamento da espécie (LOMONTE et al., 1983, 2003).

Os efeitos destes grupos enzimáticos são associados à atividade fibrinogenolítica, ou seja, a capacidade de clivar o fibrinogênio e o fator de Von Willebrand, que influencia diretamente na ativação e na amplificação da cascata de coagulação e na função plaquetária. Percebe-se também os efeitos sobre a estabilidade da membrana basal do endotélio e do estroma local, o que normalmente leva à hemorragia, inflamação local e sistêmica com ocorrência de

dor, edema, eritema e equimose (TEIXEIRA et al., 2005; FREITAS et al., 2017; ALMEIDA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020).

4.5 Atividade biológica da *Petiveria alliacea* L. e o envenenamento com *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni*

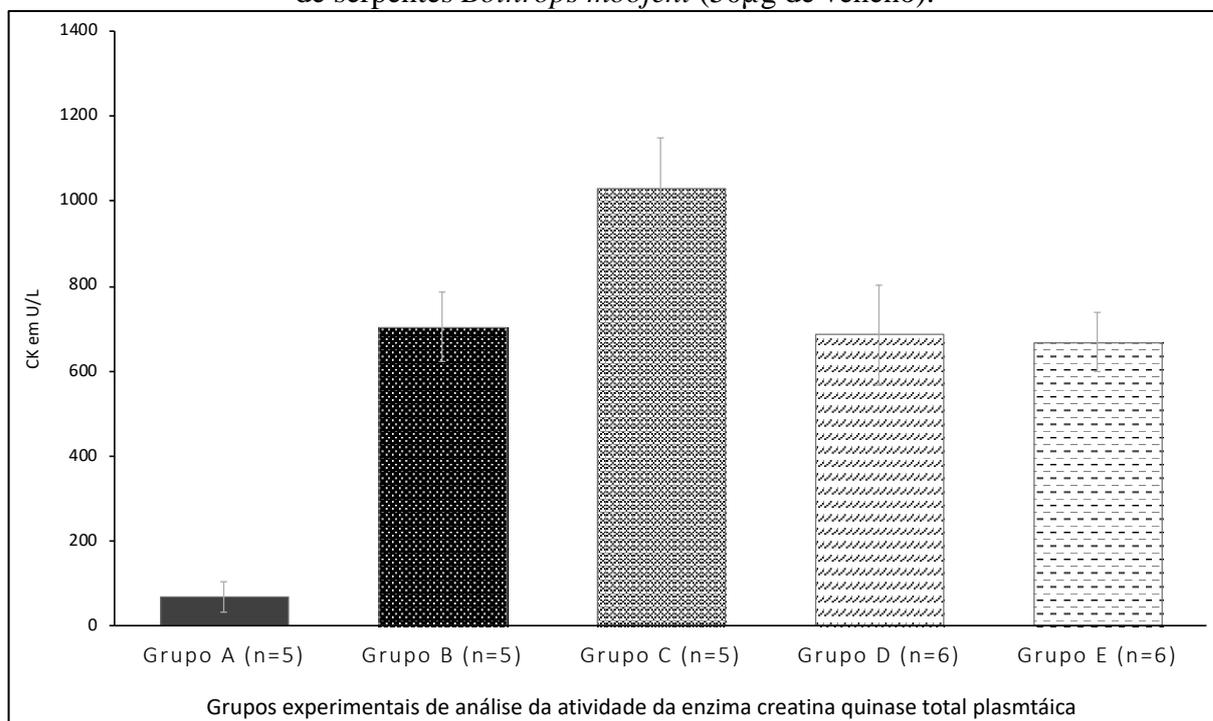
4.5.1.1 Análise sobre a atividade enzimática da creatina quinase total (CK) plasmática

Para compreender como ocorre a fisiologia da atividade antiofídica relatada para a planta *Petiveria alliacea* L. esse estudo investigou, em camundongos, a alteração da atividade enzimática da creatina quinase total (CK) plasmática, após o tratamento com o extrato alcoólico da planta em teste em dois momentos, 30 minutos antes e concomitante ao envenenamento pelo *pool* de venenos da *Bothrops moojeni*.

Pelos resultados obtidos, percebeu-se que as reações de danos teciduais associadas ao envenenamento foram evidentes e significativamente maiores do que o grupo normal (Grupo A), tanto no Grupo B ($p=0,031$) e Grupo C ($p=0,006$), quanto nos grupos tratados com extrato da *Petiveria alliacea* L. Grupo D ($p=0,001$) e Grupo E ($p=0,011$). Esses resultados já eram esperados conforme a descrito na literatura (LOMONTE et al., 2003; GUTIÉRREZ et al., 2017).

Quando os grupos controles de envenenamento (Grupo B e C) foram comparados aos grupos tratados com o extrato em teste (Grupos D e E), não houve diferenças significativas ($p>0,05$) entre eles. Ou seja, os valores da atividade enzimática da CK após 03 horas de incubação demonstraram que o envenenamento desencadeou efeitos esperados de lesão tecidual e que eles não foram neutralizados satisfatoriamente pelo tratamento com o extrato, nem 30 minutos antes ou concomitante ao envenenamento. Estes resultados podem ser observados no Gráfico 4.

Gráfico 4 Atividade enzimática da creatina quinase plasmática com tratamento oral do extrato de *Petiveria alliacea* L. (1.000 mg/kg) em camundongos envenenados com *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni* (50 μ g de veneno).



Fonte: Trevisan, 2020. Avaliação da atividade da enzima creatina quinase total (CK) plasmática provocada pelo envenenamento do *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni* tratados com extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. a 1.000 mg/kg. Grupo A: Controle normal (sem tratamento e sem envenenamento); Grupo B: Controle com veículo etanol a 20%, 30 minutos antes do envenenamento; Grupo C: Controle com veículo etanol a 20% concomitante ao envenenamento; Grupo D: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) 30 minutos antes do envenenamento; Grupo E: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) concomitante ao envenenamento.

O efeito miotóxico sobre as fibras musculares induzido pelo *pool* de veneno utilizado, provavelmente reflete a atividade das fosfolipases (PLA₂) na decomposição da integridade das membranas e da composição multimodal das metaloproteases destacando as classes P-I e P-III. Esses componentes podem desencadear efeitos proteolíticos e miotóxicos de maneira isolada, de forma sinérgica, e em múltiplos sítios de interação, os quais poderiam estar sendo neutralizados pelo uso do extrato em teste (GUTIERREZ, 2002; TEIXEIRA et al., 2005; SERRANO et al., 2005; FOX et al., 2009).

Tais proposições não tiveram sucesso em serem demonstradas, uma vez que os valores das atividades enzimáticas entre os grupos controle (Grupo B e C) e os grupos tratados (Grupos D e E) não apresentaram diferença significativa.

4.5.2 Análise sobre a atividade coagulante

O envenenamento botrópico desencadeia as atividades fisiológicas mediadas pelas enzimas proteolíticas encontradas no veneno, os quais, de alguma forma, devem ter seus efeitos neutralizados ou atenuados pelos constituintes da planta. Dessa forma, levando em consideração os resultados dos relatos populares observados no levantamento deste trabalho (Quadro 2), sobre os efeitos antiofídicos da *Petiveria alliacea* L., é oportuno investigar sobre o papel dos componentes deste extrato sob o efeito hemorrágico do envenenamento em questão.

Como o veneno classicamente apresenta eventos hemorrágicos no processo de produção da injúria, infere-se que o tratamento prévio ou concomitante do extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. (1.000mg/kg), ao envenenamento com *pool* de veneno de serpentes *Bothrops moojeni*, pode ajudar a esclarecer sobre a possibilidade de atuação dessa planta nos mecânicos da coagulação em camundongos envenenados.

O tratamento oral com o extrato alcoólico de *Petiveria alliacea* L. realizado 30 minutos antes (Grupo D) e concomitantemente (Grupo E) ao envenenamento realizado pela veia caudal e grupos controle (Grupos B e C) que só receberam envenenamento e veículos, demonstraram que não houve formação do coágulo por motivo do tratamento com o extrato em teste da *Petiveria alliacea* L. Dessa forma pode-se indicar que o extrato da *Petiveria alliacea* L. não possui atividade sobre os eventos envolvidos na coagulação (Tabela 9).

Tabela 10 Determinação do tempo de coagulação em camundongos tratados com *Petiveria alliacea* L. (1.000 mg/kg) e envenenamento botrópico (2,8 µg de veneno)

Tratamentos	Tempo de 1 minuto	Tempo de 2 minutos	Tempo de 3 minutos
Grupo B (Controle)	Incoagulável	Incoagulável	Incoagulável
Grupo C (Controle)	Incoagulável	Incoagulável	Incoagulável
Grupo D (Tratado)	Incoagulável	Incoagulável	Incoagulável
Grupo E (Tratado)	Incoagulável	Incoagulável	Incoagulável

Fonte: Trevisan, 2020. Determinação da atividade desfibrinogenante pelo tempo de coagulação com envenenamento do *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni* tratados com extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. a 1.000 mg/kg. Grupo A: Controle normal (sem tratamento e sem envenenamento); Grupo B: Controle com veículo etanol a 20%, 30 minutos antes do envenenamento; Grupo C: Controle com veículo etanol a 20% concomitante ao envenenamento; Grupo D: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) 30 minutos antes do envenenamento; Grupo E: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) concomitante ao envenenamento

Analisando os resultados, pode-se perceber que o envenenamento botrópico ocorreu de maneira clássica conforme descrevem outros estudos similares. A presença das serinoproteases

no *pool* de veneno nesse estudo é a que melhor caracteriza a possibilidade de estar interferindo no sistema hemostático. A atuação desses componentes nos sistemas fibrinogénolíticos, fibrinolíticos, de agregação plaquetária ou de atividades semelhantes à trombina, culminam por instaurar a coagulopatia, representada pela depleção dos fatores hemostáticos e com esse esgotamento o sangue se torna incoagulável (SOUSA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020). E estes efeitos não foram revertidos ou neutralizados pelo tratamento com o extrato da *Petiveria alliacea* L.

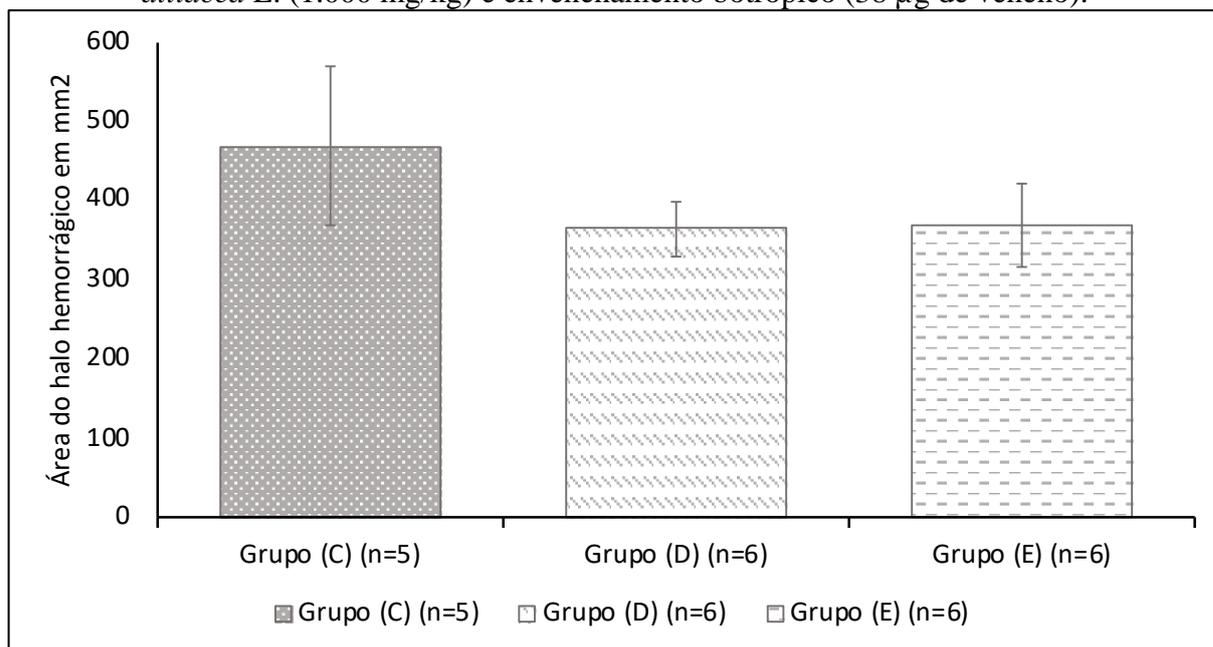
4.5.3 Análise sobre a atividade hemorrágica

O envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*, é composto de efeitos locais e sistêmicos, os quais são investigados nesse estudo. Dentre eles, o comprometimento dos mecanismos hemostáticos que possui relação intrínseca com a ocorrência de sangramentos, que ocorrem desde o local da picada, na inoculação do veneno, até a hemorragia generalizada.

Considerando que o veneno das serpentes é hemorrágico, pode-se investigar se os efeitos antiofídicos relatados na utilização popular da *Petiveria alliacea* L. são associados a uma possível proteção contra a instauração da hemorragia nos casos de ocorrência de acidentes desta natureza.

Os resultados obtidos, revelam que tanto os camundongos tratados previamente com extrato da *Petiveria alliacea* L. (grupo D) quanto o grupo tratado concomitantemente ao envenenamento (grupo E) quando comparados com o controle (Grupo C), apresentaram áreas hemorrágicas semelhantes e sem diferença significativa ($p= 0,135$ e $p= 0,151$). Portanto o extrato da *Petiveria alliacea* L. não apresentou atividade protetora sobre o efeito hemorrágico provocado pelo envenenamento do *pool* de venenos botrópicos. Resultados que podem ser observados nos evidentes halos hemorrágicos em ambos os tempos de tratamento e visualizados no Gráfico 5 e na Figura 12.

Gráfico 5 Determinação da atividade hemorrágica em camundongos tratados com *Petiveria alliacea* L. (1.000 mg/kg) e envenenamento botrópico (38 µg de veneno).

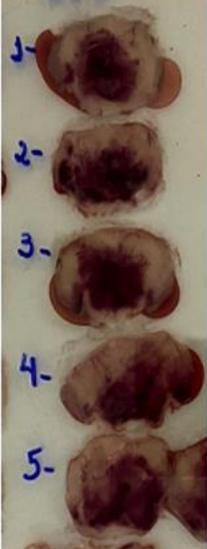
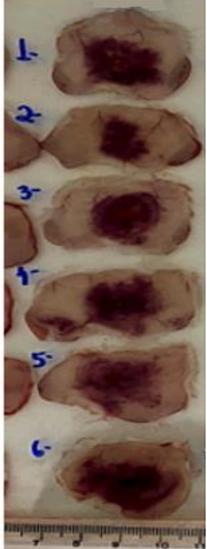
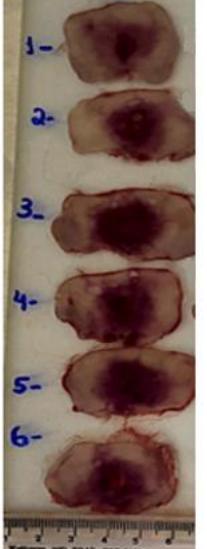


Fonte: Trevisan, 2020. Avaliação da hemorragia produzida pelo envenenamento do *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni* tratados com extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. a 1.000 mg/kg. Este protocolo não possui Grupo A, controle normal, nem Grupo B: Controle com veículo etanol a 20%, 30 minutos antes do envenenamento; Grupo C: Controle com veículo etanol a 20% concomitante ao envenenamento; Grupo D: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) 30 minutos antes do envenenamento; Grupo E: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) concomitante ao envenenamento

A avaliação da capacidade do extrato da *Petiveria alliacea* L., de interferir na atividade hemorrágica desencadeada pelo envenenamento não foi significativamente diferente entre os grupos controles e tratados. Era esperado que o *pool* de venenos desencadeasse os efeitos do envenenamento descrito para o gênero botrópico, por apresentar na sua constituição as metaloproteinases, serinoproteases, desintegrinas e fosfolipases A₂ (Figuras 10 e 11) (SERRANO et al., 2008; MARKLAND et al., 2013; OLAOBA et al., 2020). Contudo, o extrato não demonstrou ação inibitória sobre essa atividade (Figura 12), não corroborando aqui com os relatos dessa planta apresentar atividade antiofídica.

Nossos resultados concordam com estudos de Castro et al. (1999) e Da Silva et al. (2017), os quais relataram também a incapacidade desta planta em inibir a hemorragia em envenenamentos botrópicos, prevalecendo a incoagulabilidade do veneno.

Figura 12 Representação experimental dos halos hemorrágicos produzidos pelo envenenamento do tratamento com extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. e envenenamento com o *pool* de venenos de serpentes *Bothrops moojeni*

<p>Grupo C Tratamento com veículo diluente do extrato (etanol a 20%) e envenenamento botrópico</p>	<p>Grupo D Tratamento com extrato da <i>Petiveria alliacea</i> L. (1.000 mg/kg) 30 minutos antes do envenenamento botrópico</p>	<p>Grupo E Tratamento com extrato da <i>Petiveria alliacea</i> L. (1.000 mg/kg) concomitante ao envenenamento botrópico</p>
		

Fonte: Trevisan, 2020

4.5.4 Análise sobre neutralização do edema de pata em camundongos

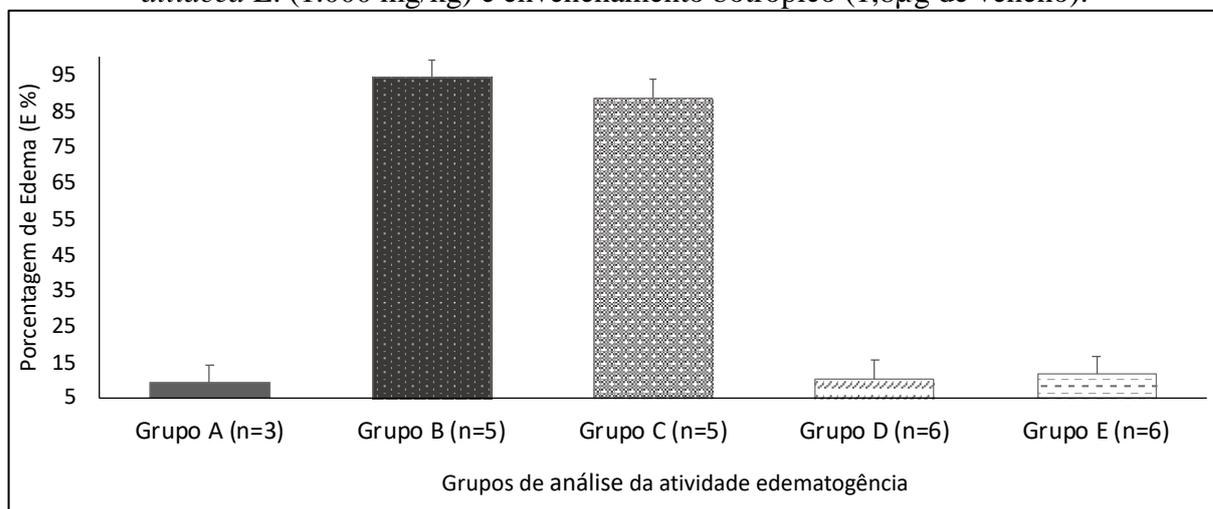
Os venenos botrópicos também possuem componentes reconhecidamente capazes de induzir eventos inflamatórios nos tecidos. Além das metaloproteases que possuem capacidade de desencadear lesões teciduais no endotélio e que evoluem com o aumento da permeabilidade vascular, edema e sangramentos.

Nessa linha, a avaliação da atividade edematogênica no envenenamento pelo *pool* de venenos de *Bothrops moojeni* pode contribuir com a investigação das atividades antiofídicas associadas ao uso popular da *Petiveria alliacea* L.

Os resultados da atividade de neutralização do edema do extrato da *Petiveria alliacea* L. (1.000 mg/kg) via oral no envenenamento na região plantar da pata traseira de camundongos, demonstrou que o extrato apresenta atividade neutralizadora sobre a formação do edema (Gráfico 6). O tratamento realizado por gavagem 30 minutos antes (grupo D) e concomitante ao envenenamento (grupo E), não foram diferentes entre si ($p=0,266$) e nem do grupo normal Grupo D ($p=0,266$) e Grupo E ($p=0,267$). Os dois tempos de tratamento, obtiveram índices de

edema (E%) significativamente menores quando comparados aos controles, a análise estatística dos tratamentos versus controles resultou em $p=0,001$ (Grupo B) e $p=0,0023$ (Grupo C).

Gráfico 6 Determinação da atividade de neutralização de edema de pata (E%) da *Petiveria alliacea* L. (1.000 mg/kg) e envenenamento botrópico (1,8 μ g de veneno).



Fonte: Trevisan, 2020. Avaliação da atividade edematogênica produzida pelo envenenamento do pool de venenos de serpentes *Bothrops moojeni* tratados com extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. a 1.000 mg/kg. Grupo A: Controle normal (sem tratamento e sem envenenamento); Grupo B: Controle com veículo etanol a 20%, 30 minutos antes do envenenamento; Grupo C: Controle com veículo etanol a 20% concomitante ao envenenamento; Grupo D: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) 30 minutos antes do envenenamento; Grupo E: Tratamento com extrato de *Petiveria alliacea* L. (v.o) concomitante ao envenenamento.

Sobre a atividade edematogênica e hemorrágica do veneno, era esperado haver resultados evidentes, devido ao perfil proteômico proteolítico observado (Figuras 10 e 11), confirmados pelo edema produzido nos grupos controles (Grupos B e C). Com base nas diferenças dos níveis de edema obtidos com o tratamento pelo extrato em teste, suscita-se que os relatos populares sobre a atividade antiofídica da *Petiveria alliacea* L. percebidos empiricamente, expressam a capacidade deste vegetal atuar de maneira a interferir ou neutralizar as repostas edematogênica características desse tipo de envenenamento.

As SVMs e a PLA₂ também são capazes de recrutar células fagocíticas, de proporcionar a liberação de eicosanoides e citocinas, que repercutem finalmente na amplificação das respostas inflamatórias, além dos danos miotóxicos e alteração no sistema hemostático do organismo (TEIXEIRA et al., 2009; NADUR-ANDRADE et al., 2011; CORASOLLA CARREGARI, 2013; MAMEDE et al., 2016).

Nessa linha, o edema produzido pelo envenenamento botrópico está associado a danos promovidos na microvasculatura, bem como, resultado da liberação de mediadores inflamatórios como histamina, bradicinina, citosinas, eicosanoides, óxido nítrico, entre outros,

e que levam à perda da estabilidade do tecido, à elevação da permeabilidade e, conseqüentemente, à ativação das vias inflamatórias e de formação do edema (TEIXEIRA et al., 2005; MAMEDE et al., 2020; MAIA-MARQUES et al., 2021).

O ácido araquidônico, provavelmente presente no meio extracelular como produto da hidrólise dos fosfolipídeos das membranas que foram metabolizadas pela PLA₂ do veneno, acaba por ser substrato nas vias das lipoxigenases e ciclooxigenases. Essas rotas bioquímicas que catalisam a formação de prostaglandinas e tromboxanos, substâncias envolvidas diretamente na propagação e intensificação local e sistêmica das respostas inflamatórias (TEIXEIRA et al., 2009; NASCIMENTO et al., 2010; MAMEDE et al., 2020; FREITAS et al., 2017; ALMEIDA et al., 2020).

Estudos relatam o importante papel desempenhado pelas SVMPs em especial as de classe PI e PIII presentes nos venenos das *Bothrops jararaca* e *Bothrops moojeni*, classes proteolíticas que também atuam além dos efeitos proteolíticos e agem catalisando agentes pró inflamatórios que amplificam os sintomas e agravam a injúria do envenenamento (SILVA et al., 2007; ZYCHAR et al., 2010; RAMOS et al., 2016; RENGIFO-RIOS et al., 2019; MAMEDE et al., 2020; ANA SILVIA et al., 2020).

Nessa linha, o tratamento com o extrato da *Petiveria alliacea* L., conforme levantamento fitoquímico preliminar (Tabela 4), revelou a presença de substâncias como terpenoides, flavonoides, compostos fenólicos, alcaloides e cumarinas, que já foram relatadas cientificamente pelas atividades antiinflamatórias que possuem (FILHO et al., 1998; DUARTE et al., 2005; ROSADO-AGUILAR et al., 2009; LUZ et al., 2016) e que podem estar desempenhando a atividade antiofídica minimizando os efeitos inflamatórios do envenenamento. Isso reflete na redução dos efeitos deletérios, produzindo em algum momento amenização dos sintomas ou proteção frente à exacerbação do edema.

Esses achados são concordantes com outros estudos que relatam atividades biológicas para compostos obtidos a partir de extração química em plantas medicinais que apresentam atividades anti-inflamatórias, anticoagulantes e antioxidantes associadas à presença de compostos fenólicos, flavonoides, alcaloides, cumarinas e saponinas (PAPOUTSI et al., 2007; PATIL et al., 2009; KOMES et al., 2010; DAILEY; VUONG, 2015; GUILLAMON, 2018; LIMA et al., 2020; BODOIRA, MAESTRI, 2020). Esses compostos obtidos a partir de plantas medicinais apresentam a capacidade de interagir nos metabolismos e vias bioquímicas envolvidas nos processos inflamatórios, destacando a possibilidade de serem inibidores da fosfolipase, das ciclooxigenases, das lipoxigenases, e ainda das prostaglandinas e leucotrienos e citosinas, interleucinas (ALI et al. 1990; KIM et al., 1998; ZÜNDORF, 2014; ARNOLD et

al., 2015; DZIAŁO et al., 2016; FÜRST; TORRES-CARRO et al., 2017; BOUDREAU et al., 2017; KARNA, 2017; TATOO et al., 2018).

Desta forma, a prática popular apresentada justifica a realização do protocolo experimental de indução de edema com envenenamento botrópico, utilizando o extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. para a neutralização do edema. Outrossim, algum componente ou conjunto dos compostos bioativos do extrato, podem estar protegendo o camundongo das injúrias relacionadas aos mecanismos edematogênicos do envenenamento pelo *pool* de venenos da *Bothrops moojeni*.

4.6 Atividade repelente do extrato da *Petiveria alliacea* L. para as serpentes *Bothrops moojeni*

Nesse estudo foram utilizadas 11 serpentes (6 machos e 5 fêmeas), 03 jovens (engodo caudal presente) e 08 adultos, cujo período da sua coleta, sexo e dados morfométricos estão apresentados no Quadro 6.

Cabe destacar que a população de serpentes utilizadas nesse trabalho (Quadro 6), foi toda da mesma espécie (*Bothrops moojeni*) e com características morfométricas diversificadas. O grupo amostral foi considerado apropriado para estudar o comportamento geral da espécie frente ao extrato da planta em teste. Nessa população capturada havia machos (6) e fêmeas (5), animais adultos com maturidade sexual (8) e juvenis (3), classificados assim, considerando o engodo caudal, o comprimento rostro caudal (CRC), o comprimento total (CT) e comprimento da cauda (CC) (MATIAS et al., 2011).

Quadro 6 Medidas morfométricas das serpentes *Bothrops moojeni* capturadas para realização do experimento de análise de repelência

Animal	Data	Sexo	CT	CC	CRC	Engodo caudal
1	Novembro 2018	Macho	62,00 ± 1cm	6,78 ± 1cm	55,22 ± 1cm	Presente
2	Dezembro 2018	Fêmea	68,08 ± 1cm	7,04± 1cm	61,04 ± 1cm	Ausente
3	Fevereiro 2019	Macho	88,20 ± 1cm	7,56± 1cm	80,64 ± 1cm	Ausente
4	Março 2019	Macho	63,40 ± 1cm	6,92 ± 1cm	56,48 ± 1cm	Presente
5	Abril 2019	Fêmea	42,40 ± 1cm	4,30 ± 1cm	38,1 ± 1cm	Presente
6	Mai 2019	Fêmea	87,00 ± 1cm	8,64 ± 1cm	78,36 ± 1cm	Ausente
7	Junho 2019	Fêmea	78,00 ± 1cm	7,78 ± 1cm	70,22 ± 1cm	Ausente
8	Julho 2019	Macho	89,35 ± 1cm	8,89 ± 1cm	80,46 ± 1cm	Ausente
9	Agosto 2019	Macho	92,80 ± 1cm	8,56 ± 1cm	84,24 ± 1cm	Ausente
10	Setembro 2019	Fêmea	108,00 ± 1cm	9,56 ± 1cm	98,44± 1cm	Ausente
11	Dezembro 2019	Macho	112,00 ± 1cm	10,30± 1cm	101,70± 1cm	Ausente

Fonte: Trevisan, 2020

O deslocamento das serpentes *Bothrops moojeni* apresentado no Gráfico 7, demonstra que os animais não foram intimidados a ponto de inibir seus hábitos de deslocamento noturno, mantendo comportamento semelhante ao apresentado no ambiente natural.

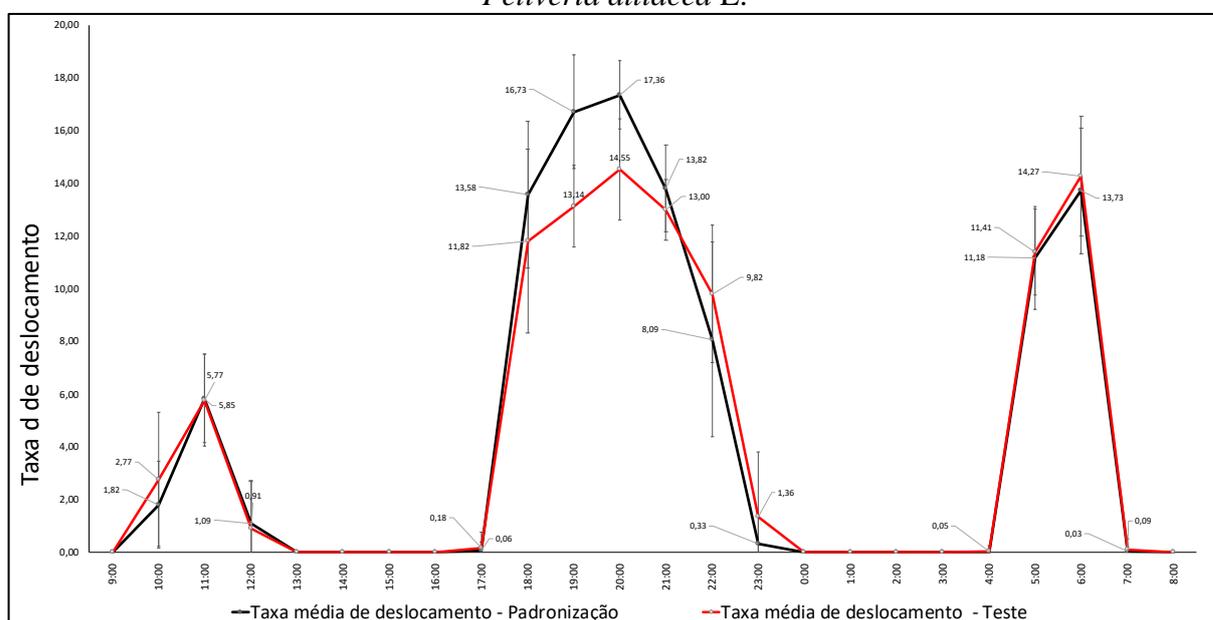
Esses resultados da observação e computação dos deslocamentos a cada hora, por três ciclos seguidos de 24 horas para entendimento do padrão de deslocamento no ambiente e após, dois ciclos de teste com exposição ao extrato da *Petiveria alliacea* L., representam a manutenção do ciclo circadiano do animal, sendo ativo essencialmente a noite.

Ao observar o padrão de deslocamentos apresentados, pode-se constatar que as serpentes se deslocaram em distâncias diferentes conforme o período do dia, intercalando períodos de repouso com períodos de exploração, sendo que as maiores intensidades de deslocamento ocorreram nos períodos noturnos entre 18 e 22 horas, em proporções menores

entre 5 e 6 horas da manhã, passando a realizar discretos ou nenhum deslocamento durante o restante do período, conforme está apresentado no Gráfico 7.

Os resultados obtidos neste trabalho foram similares aos relatados para as serpentes do gênero *Bothrops* no ambiente natural, ou seja, as serpentes reproduziram sua atividade de deslocamento no ambiente artificial. Fatos que colaboram a favor do uso potencial da ferramenta para auxiliar os estudos sobre os deslocamentos destes animais em ambientes controlados (OLIVEIRA, 2001; HARTMANN, 2003).

Gráfico 7 Deslocamento circadiano das serpentes na ausência e presença do extrato da *Petiveria alliacea* L.



Fonte: Trevisan, 2020

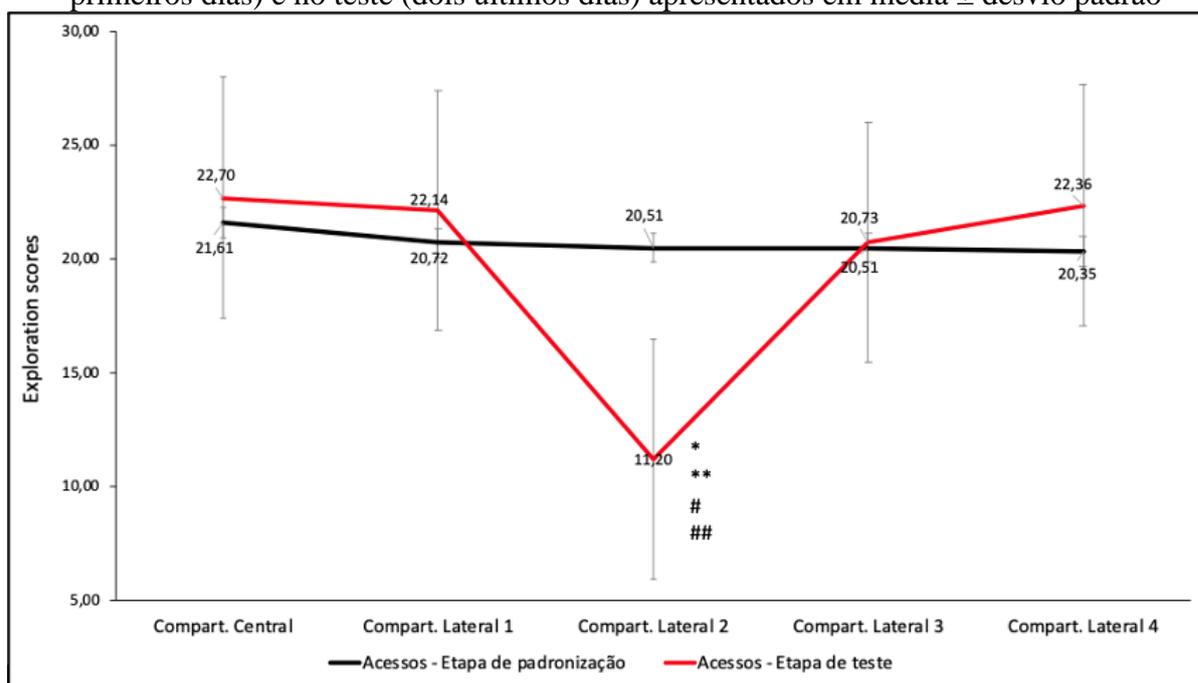
Não houve diferença estatística entre os resultados obtidos do deslocamento das serpentes quando avaliados pelo sexo e ontogenia (adultos e jovens), e ainda entre o período de padronização e o período de teste, ou seja, as serpentes apresentaram comportamento exploratórios semelhantes. O estudo de STUGINSKI (2009), que analisou o deslocamento de serpentes em cativeiro, tendo como base o entendimento sobre o fator temperatura, também relatou comportamentos semelhantes, não percebendo diferenças no padrão de deslocamento entre machos e fêmeas.

Destaca-se a importância deste estudo pelo sucesso na avaliação do deslocamento destes animais em ambiente artificial, considerando que a compreensão dos fatores envolvidos no deslocamento das serpentes é complexa, ao mesmo passo que acrescenta uma ferramenta para o estudo do seu comportamento. Salienta-se que os resultados obtidos não divergem de outros

estudos científicos que abordaram a questão do *habitat* com o comportamento das serpentes. Com isso, é possível sugerir que existem formas de registrar o ciclo circadiano destes animais, bem como os hábitos comportamentais de deslocamento e exploração (MENAKER, 1997; MARTINS, 1998; PINHO; PEREIRA, 2001; DA CRUZ, 2006; TURCI, 2009; BERNARDE, 2017).

A apresentação do extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. aos animais, que durante o teste, foi colocado no compartimento lateral de número dois, quando comparado ao número de acessos com os outros compartimentos, produziram reduções significativas na média de acesso, mais ou menos desvio padrão, dos animais a este compartimento (escore médio de $11,2045 \pm 5,2867$ no teste versus escore médio de $20,5051 \pm 0,6497$), conforme apresenta os resultados no Gráfico 8.

Gráfico 8 Escores da avaliação de deslocamento das serpentes, na padronização (três primeiros dias) e no teste (dois últimos dias) apresentados em média \pm desvio padrão



Fonte: Trevisan, 2021. * $p < 1,6809 \text{ E}^{-14}$, ** $p < 4,6463 \text{ E}^{-13}$, # $p < 2,0112 \text{ E}^{-11}$, ## $p < 2,1628 \text{ E}^{-13}$ teste *T-Student* da média do escore do Compart. Lateral 2 (com extrato) e os demais Compart. Central e Laterais 1, 3, 4.

As serpentes não deixaram de circular pelo Complexo de Avaliação de Deslocamento, apenas modificaram sua conduta de exploração, não acessando o compartimento de número dois (onde estava presente o extrato de *Petiveria*, embebido em algodão). A aplicação do teste *T-Student* revelou que as médias dos escores obtidos nos compartimentos central,

compartimentos laterais 1, 3 e 4, quando comparados entre si, não foram diferentes, em contraste com a significância estatística apresentada quando comparado os valores do compartimento lateral de número dois com os demais compartimentos (que possui o extrato em teste) Tabela 11.

Tabela 11 Teste *t-student* das médias do deslocamento do compartimento 2 (extrato da *Petiveria alliacea* L.) Comparado com os demais compartimentos

Teste- T	Comp. Central	Comp. Lateral 1	Comp. Lateral 3	Comp. Lateral 4
Comp. Lateral 2 Extrato em teste	1,6809 E ⁻¹⁴	4,6463 E ⁻¹³	2,0112 E ⁻¹¹	2,1628 E ⁻¹³

Fonte: Trevisan, 2020

Os resultados sugerem a bioatividade ocasionada pelo extrato da *Petiveria alliacea* L. em teste no componente lateral 2, que afugentou ou desestimulou o animal de explorar o referido compartimento. Desta forma, infere-se que há componente(s) exalado(s) pelo extrato que estimulou o animal a se afastar e procurar outros ambientes, ou seja, produziu uma forma de repelência ao animal.

Resultados como os encontrados neste estudo possuem relevância porque colaboram no entendimento da função do olfato das serpentes e que sugerem inclusive que são utilizadas para evitar situações com potencial perigo para segurança do animal (ANDRADE; ABE, 1999; KARDONG, 2010).

Estes achados também contribuem positivamente em demonstrar a importância do reconhecimento sobre os costumes tradicionais associados à atividade repelente desta planta, para as serpentes. Os vários relatos populares atribuem o uso da *Petiveria alliacea* L., tanto para finalidades terapêuticas, esotéricas e antiofídicas. Nessa linha estudos científicos como esse, trazem à luz uma importante evidência sobre o efeito de repelência desta planta sobre as serpentes *Bothrops moojeni*.

É fato que a ampliação e o entendimento de quais substâncias estão associadas a estes efeitos, bem como, de que maneira o animal é estimulado a se afastar da presença do extrato, ou como poderia ser aplicado para minimizar o impacto do acidente ofídico, ainda carecem de estudos. Todavia, o uso da ferramenta e a demonstração da atividade repelente do extrato alcoólico da *Petiveria alliacea* L. contribui com a elevação da importância do valor biológico agregado ao vegetal e por consequência do cerrado.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo abordou o modo de utilização das plantas medicinais e antiofídicas sob a perspectiva dos profissionais e dos usuários na Atenção Básica do SUS em Palmas-TO. Com base nas informações, se evidenciou que o reconhecimento depositado sobre as opções de plantas medicinais dentre os profissionais, não é uma prática estabelecida. Já dentre os usuários, foi evidente a percepção da existência de hábitos populares no uso das plantas medicinais, percebendo também que não estão associados a costumes ou práticas tradicionais em especial, mas sim a hábitos do cotidiano, oriundos dos conhecimentos sobre os efeitos medicinais benéficos associados a estas plantas.

Foi constatado igualmente que a comunidade detém conhecimentos sobre plantas com atividades antiofídicas, tendo inclusive indicando popularmente que a planta *Petiveria alliacea* L. tem atividade antiofídica e repelente para serpentes. Assim, considerando que este reconhecimento popular antiofídico e repelente é o reflexo da reunião de conhecimentos obtidos em práticas do cotidiano da comunidade, a investigação científica sobre eles está relacionada com a valorização destes valores e costumes populares apresentados.

A caracterização fitoquímica da *Petiveria alliacea* L. apresentou compostos bioativos, como os flavonoides, alcaloides e compostos fenólicos que podem estar envolvidos no efeito antiofídico e repelente relatado popularmente a ela. Já a investigação sobre a atividade miotóxica, hemorrágica e coagulante não produziram resultados que sustentassem essa associação com a atividade antiofídica. Todavia, as respostas positivas na neutralização do edema contribuem para respaldar cientificamente esse achado popular.

A repelência da *Petiveria alliacea* L. descrita pelo levantamento da utilização popular da planta como antiofídica foi confirmada pelo protocolo experimental de avaliação de deslocamento e também colaboraram no reconhecimento deste conhecimento popular.

Portanto, os resultados foram satisfatórios e promissores tanto para os estudos de bioprospecção e aplicação farmacêutica da *Petiveria alliacea* L., como opção antiofídica, e repelente. Da mesma forma que se valoriza o conhecimento e práticas populares existentes na comunidade e agrega importância e valor na biodiversidade existente no cerrado tocantinense.

6 PERSPECTIVAS

Os resultados desse estudo, em parte, geraram artigos científicos e estão em diferentes fases de desenvolvimento. Um artigo já foi aceito pela revista para publicação, um segundo artigo está em fase de tradução para envio para a revista, o terceiro artigo ainda está em fase de revisão final para envio para a tradução. As publicações visam revistas científicas com Qualis de excelência nacional adequado às exigências do Programa de Pós Graduação em Ciências do Ambiente – PGCIAMB.

TREVISAN M., SEIBERT C. S.; SANTOS M.G. O emprego da medicina tradicional no SUS e nos acidentes ofídicos em uma cidade da Amazônia legal. DESAFIOS - Revista Interdisciplinar Da Universidade Federal Do Tocantins. No prelo, 2020.

TREVISAN M., SEIBERT C. S.; SANTOS M.G. Avaliação da atividade repelente do extrato etanólico da erva tipi frente a serpentes *Bothrops moojeni*. Artigo submetido à revista Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

TREVISAN M., SEIBERT C. S.; SANTOS M.G. Estudo da atividade antiofídica da *Petiveria Alliacea* L. Artigo em construção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBIW, D. Useful plants of Ghana. Intermediate technology publication ltd. Southampton Row. London UK, 1990.

AHMED, E. et al. Secondary metabolites and their multidimensional prospective in plant life. *J. Pharmacogn. Phytochem*, v. 6, p. 205-214, 2017.

AKINTAN, M. O.; AKINNEYE, J. O. Fumigant toxicity and phytochemical analysis of *Petiveria alliacea* (Linneaus) leaf and root bark oil on adult *Culex quinquefasciatus*. *Bulletin of the National Research Centre*, v. 44, n. 1, p. 1-11, 2020.

AKULA, R.; RAVISHANKAR, G. A. Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant signaling & behavior*, v. 6, n. 11, p. 1720-1731, 2011.

ALBUQUERQUE, L. de B. L. et al. Assessment of cytotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity of *Plathymenia reticulata* benth barks aqueous extract. *BioMed research international, Hindawi*, v. 2013, 2013.

ALBUQUERQUE, U. P. D.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Rev. Bras. Farmacogn*, v. 16, p. 678-689, 2006.

ALENCAR, A. et al. Mapping three decades of changes in the brazilian savanna native vegetation using landsat data processed in the google earth engine platform. *Remote Sensing*, v. 12, n. 6, p. 924, 2020.

ALI, M. et al. Antithrombotic activity of garlic: its inhibition of the synthesis of thromboxane-B2 during infusion of arachidonic acid and collagen in rabbits. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, v. 41, n. 2, p. 95-99, 1990.

ALMA-ATA, D. Conferência internacional sobre cuidados primários de saúde; 6-12 de setembro 1978; alma-ata; ussr. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Projeto Promoção da Saúde. Declaração de Alma-Ata, v. 15, 1978.

ALMEIDA, M. T. de. et al. Inflammatory Reaction Induced by Two Metalloproteinases Isolated from *Bothrops atrox* Venom and by Fragments Generated from the Hydrolysis of Basement Membrane Components. *Toxins*, v. 12, n. 2, p. 96, 2020.

ALMEIDA, M. Z. D. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. *Plantas Medicinais [online]*, v. 3, p. 34-66, 2011.

ALMEIDA, M. Z. de. Plantas medicinais. [S.l.]: SciELO-EDUFBA, 2003.

ALMEIDA, S. d. et al. Cerrado: espécies vegetais úteis. Planaltina: Embrapa-CPAC, v. 464, 1998.

ALVES, M. L. M.; ARAUJO, M. Leitão-de; WITT, A. A. Aspectos da biologia reprodutiva de *Bothrops jararaca* em cativeiro (serpentes, viperidae). *Iheringia. Série Zoologia, Fundação Zoobotânica do Rio Grande do Sul*, 2000.

ALZUGARAY, D.; ALZUGARAY, C. Plantas que curam. v. 1. São Paulo: Três, 1996.

AMANTINO, M. A convivência entre índios e negros nas danças folclóricas brasileiras: uma análise histórico-antropológica. Dança da Terra: tradição, história, linguagem e teatro. Rio de Janeiro: Papel Virtual, v. 1, p. 91–117, 2005.

AMARAL, C. F. S. et al. Insuficiência renal aguda secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico. análise de 63 casos. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, v. 28, n. 4, p. 220–7, 1986.

ANA, S.; GUTIÉRREZ-ROMÁN.; et al. Effect of Terpenoids and Flavonoids Isolated from *Baccharis conferta* Kunth on TPA-Induced Ear Edema in Mice. *Molecules*, v. 25, n. 6, p. 1379, 2020.

ANDRADE, D. V.; ABE, A. S. Relationship of venom ontogeny and diet in *Bothrops*. *Herpetologica*, JSTOR, p. 200–204, 1999.

ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária. *Interface (Botucatu)*, Botucatu, v. 17, n. 46, p. 615–633, 2013.

ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; PIRES, R. O. M. Fitoterapia na Atenção Primária à Saúde. *Revista Brasileira Saúde Pública*, v. 48, n.3, p. 541–553, 2014.

ARNOLD, E. et al. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 α (cPLA2 α) by Medicinal plants in relation to their phenolic content. *Molecules*, v. 20, n. 8, p. 15033–15048, 2015.

ARNOUS, A. H.; SANTOS, A. S.; BEINNER, R. P. C. Plantas medicinais de uso caseiro-conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. *Revista Espaço para a Saúde*, v. 6, n. 2, p. 1–6, 2005.

ARTHUR, N. et al. The importance of pharmacovigilance-safety monitoring of medicinal products. World Health Organization, 2002.

ASATO, M. S., et al. Envenoming by the rattlesnake *Crotalus durissus ruruima* in the state of roraima, Brazil. *Toxicon: X*, v. 8, p. 100061, 2020.

BACHELARD, G. A terra e os devaneios do repouso. Tradução Paulo Neves da Silva. [S.l.]: São Paulo: Martins Fontes, 1990.

BADKE, M. R. et al. Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. *Texto & contexto enfermagem*, Universidade Federal de Santa Catarina, v. 21, n. 2, p. 363–370, 2012.

BADKE, M.R. et al. Significados da utilização de plantas medicinais nas práticas de autoatenção à saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v.53, e03526, 2019.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, SciELO Brasil, v. 20, n. 6, p. 992–1000, 2010.

- BALDUINO, A. P. do C. et al. Fitossociologia e análise comparativa da composição florística do cerrado da flora de paraopeba-mg. *Revista Árvore, SciELO Brasil*, v. 29, n. 1, p. 25–34, 2005.
- BALICK, M. J.; COX, P. A. *Plants, people, and culture: The science of ethnobotany*. [S.l.]: New York: Scientific American Library, 1996.
- BARROS, N. F. de; SPADACIO, C.; COSTA, M. V. da. Trabalho interprofissional e as Práticas Integrativas e Complementares no contexto da Atenção Primária à Saúde: potenciais e desafios. *Saúde em Debate*, v. 42, p. 163-173, 2018.
- BASHAR, A. et al. A survey on the use of medicinal plants by folk medicinal practitioners in three areas of pirojpur district, bangladesh. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, v. 4, n. 2, p. 247–259, 2010.
- BAZAA, A. et al. MVL-PLA2, a snake venom phospholipase A2, inhibits angiogenesis through an increase in microtubule dynamics and disorganization of focal adhesions. *PLoS one*, v. 5, n. 4, p. e10124, 2010.
- BEECH, E. et al. Global Tree Search: The first complete global database of tree species and country distributions. *Journal of Sustainable Forestry*, v. 36, n. 5, p. 454-489, 2017.
- BENDINI, H. N. et al. Combining Environmental and Landsat Analysis Ready Data for Vegetation Mapping: a Case Study in the Brazilian Savanna Biome. *The International Archives of Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences*, v. 43, p. 953-960, 2020.
- BERG, M. E. Van Den; SILVA, M. H. L. D. Contribuição à flora medicinal de mato grosso do sul. *Acta Amazônica, SciELO Brasil*, v. 18, p. 9–22, 1988.
- BERKENBROCK, V. J. A festa nas religiões afro-brasileiras — a verdade torna-se realidade. *Petrópolis: Vozes*, PASSOS, M. (Org). *A festa na vida: imagens e significados*, p. 265–277, 2002.
- BERNARDE, P. S. et al. Serpentes do estado de Rondônia, Brasil/snakes of Rondônia state, Brazil. *Biota Neotropica, Instituto Virtual da Biodiversidade*, v. 12, n. 3, p. 1, 2012.
- BERNARDE, P. S. Serpentes peçonhentas e acidentes ofídicos no Brasil. Curitiba: Anolisbooks, p. 224, 2014.
- BERNARDE, P. S.; TURCI, L. C. B.; MACHADO, R. A. Serpentes do Alto Juruá, Acre-Amazônia Brasileira. Rio Branco: EDUFAC, p. 166, 2017.
- BOCHNER, R.; STRUCHINER, C.J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*, v.19, n.1, p.7-16. 2003.
- BODOIRA, R. M.; MAESTRI, D. M. Phenolic Compounds from Nuts: Extraction, Chemical Profiles and Bioactivity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020.
- BOUDREAU, L. H. et al. New hydroxycinnamic acid esters as novel 5-lipoxygenase inhibitors that affect leukotriene biosynthesis. *Mediators of inflammation*, v. 2017, 2017.

BRASIL-a, M. S. Guia de vigilância epidemiológica, 2006.

BRASIL-b, M. S. Portaria 971 de 03/05/06 política nacional de práticas integrativas e complementares no sistema Único de saúde, 2006.

BRASIL, C. N. S. Resolução n 01 do conselho nacional de saúde de 13 de junho de 1988. Normatização da pesquisa na área de saúde, 1988.

BRASIL, G. F. Lei 11.794 de 11 de outubro de 2008. estabelece procedimentos para o uso científico de animais. 2008.

BRASIL, M. S. Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas, Brasil 2007 a 2017, 2019.

BRASIL, M. S. Agência nacional de vigilância sanitária RDC nº 13, de 14 de março de 2013, 2013.

BRASIL, M. S. Agência nacional de vigilância sanitária RDC no 26, de 13 de maio de 2014, 2014.

BRASIL, M. S. Casos de acidentes por serpentes. SINAN-Sistema de Informação de Agravos e Notificação. 2017.

BRASIL, M. S. Secretaria de atenção à saúde. política nacional de práticas integrativas e complementares, 2015.

BRASIL-c. Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas, 2007 a 2017. Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (MS). v. 50, n. 25, 2019.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Memento Fitoterápico Farmacopeia brasileira.[online]. Brasília (DF): 2016.

BRASIL-d. Agência nacional de vigilância sanitária RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019, dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. 2019.

BRASIL, M. S. RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais. DAF/SCTIE/MS - RENISUS – Fevereiro, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRIMA, E. I. Toxic elements in different medicinal plants and the impact on human health. International journal of environmental research and public health, v. 14, n. 10, p. 1209, 2017.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G. V.; CID, M. M. A. Utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. Ciência & Saúde Coletiva, v.17, n.10, p.2675-2685. 2012.

CALVETE, J. J. Antivenomics and venom phenotyping: A marriage of convenience to address the performance and range of clinical use of antivenoms. *Toxicon*, v. 56, n. 7, p. 1284-1291, 2010.

CALVETE, J. J. et al. Snake venom disintegrins: evolution of structure and function. *Toxicon*, Elsevier, v. 45, n. 8, p. 1063–1074, 2005.

CAMARGO, M. T. L. A. As plantas medicinais e o sagrado, considerando seu papel na eficácia das terapias mágico-religiosas. *Revista do Núcleo de Estudos de Religião e Sociedade (NURES)*. ISSN 1981-156X, n. 26, 2014.

CAMARGO, M. T. L. A. Contribuição etnofarmacobotânica ao estudo de *Petiveria alliacea* L.-phytolacaceae- (“amansasenhora”) e a atividade hipoglicemiante relacionada a transtornos mentais. *Dominguezia*, v. 23, n. 1, p. 21–28, 2007.

CAMELO, M. S. et al. Acolhimento na atenção primária à saúde na ótica de enfermeiros. *Acta Paulista de Enfermagem*, v.29, n.4, p.463-468, 2016.

CAMPBELL, J.; MOYERS, B. D.; FLOWERS, B. S. O poder do mito. [S.l.]: Emecé editores Barcelona, 1990.

CAMPOS, S. et al. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 18, n. 1, p. 373–382, 2016.

CARDOSO, A. L. Leitura do mito da serpente em cobra norato, de raul bopp, e a serpente emplumada, de dh lawrence. *Interdisciplinar-Revista de Estudos em Língua e Literatura*, v. 7, 2013.

CARDOSO, D. et al. Amazon plant diversity revealed by a taxonomically verified species list. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 114,40. 10695-10700, 2017.

CARDOSO, F. C. et al. Multifunctional toxins in snake venoms and therapeutic implications: from pain to hemorrhage and necrosis. *Front. Ecol. Evol.* 7, 218, 2019.

CARDOSO, J. C.; OLIVEIRA, M. E. B. S.; CARDOSO, F. C. I. Advances and challenges on the in vitro production of secondary metabolites from medicinal plants. *Horticultura Brasileira* 37: 124-132, 2019.

CARDOSO, J. et al. Venomous animals in brazil: biology, clinic and therapeutics of envenomations. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, SciELO Brasil*, v. 45, n. 6, p. 338–338, 2003.

CASTELLAR, A. et al. Volatile constituents from in vitro and ex vitro plants of *Petiveria alliacea* L. *Journal of Essential Oil Research*, Taylor & Francis, v. 26, n. 1, p. 19–23, 2014.

CASTRO, A. Comparação florístico-geográfica (Brasil) e fitossociológica (Piauí-São Paulo) de amostras de cerrado. Campinas: UNICAMP, 1994a. 520p. Tese (Doutorado) — Tese de Doutorado, 1994.

- CASTRO, O. et al. Neutralización del efecto hemorrágico inducido por veneno de *Bothrops asper* (Serpentes: Viperidae) por extractos de plantas tropicales. *Rev. biol. trop*, San José, v. 47, n. 3, p. 605-616, Sept. 1999.
- CERTEAU, M. Invenção do cotidiano, A. Artes de fazer. CERTEAU, M. de. A invenção do cotidiano. Artes de Fazer. Tradução de Ephraim Ferreira Alves, v. 3, p. 33-106, 1994.
- CHAVES, F.; GUTIÉRREZ, J.; BRENES, F. Pathological and biochemical changes induced in mice after intramuscular injection of venom from newborn specimens of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). *Toxicon*, Elsevier, v. 30, n. 9, p. 1099–1109, 1992.
- CHAVES, S. M. et al. Screening fitoquímico da folha e caule da *Hancornia speciosa* Gomes (mangabeira) com finalidade de bioprospecção cosmética/Phytochemical screening of the leaf and stem of *Hancornia speciosa* Gomes (mangabeira) for the purpose of cosmetic bioprospecting. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 1, p. 1212-1222, 2020.
- CHIPPAUX, J.-P.; WILLIAMS, V.; WHITE, J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, Elsevier, v. 29, n. 11, p. 1279–1303, 1991.
- CLOSE, B. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. *Laboratory animals*, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 30, n. 4, p. 293–316, 1996.
- CORASOLLA-CARREGARI, V. et al. Biochemical, Pharmacological, and Structural Characterization of New Basic Bbil-TX from *Bothriopsis bilineata* Snake Venom. *BioMed Research International*, v. 2013, 2013.
- CORDEIRO, C.; CHUNG, M.; SACRAMENTO, L. do. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *piper methysticum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, SciELO Brasil, p. 272–278, 2005.
- COSTA, A. C. O. R. et al. Manutenção de serpentes em cativeiro no Instituto Butantan: I-A longevidade dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis*. In: *Publ Avulsas do Inst Pau Brasil*, 2005.
- COSTA, H. C.; BÉRNILS, R. S. Répteis do Brasil e suas unidades federativas: Lista de espécies. *Herpetologia Brasileira*, v. 7, n. 1, p. 11–57, 2018.
- COSTA, W. N. G. As histórias e culturas indígenas e as afro-brasileiras nas aulas de matemática. *Educ. rev*, v. 25, n. 2, p. 175-197, 2009.
- DA CRUZ, J. G. P. Performance locomotora entre *Bothrops jararacussu* (Serpentes, Viperidae) versus *Spilotes pullatus* (Serpentes, Colubridae). *Biociências (On-line)*, v. 14, n. 2, 2006.
- DA SILVA, T. P. et al. Espécies vegetais utilizadas no bloqueio da atividade hemorrágica induzida pelos venenos de serpentes do gênero *Bothrops* sp.: uma revisão da literatura. *Scientia Amazonia*, v. 6, n. 2, p. 36-57, 2017.
- DAILEY, A.; VUONG, Q. Optimization of Aqueous Extraction Conditions for Recovery of Phenolic Content and Antioxidant Properties from *Macadamia* (*Macadamia tetraphylla*) Skin Waste. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* vol. 4,4 699-718. 12 Nov, 2015.

- DE BESSA, N. G. F. et al. Prospecção fitoquímica preliminar de plantas nativas do cerrado de uso popular medicinal pela comunidade rural do assentamento vale verde-Tocantins. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 15, n. 4, p. 692-707, 2013.
- DEY, A.; DE, J. N. Traditional use of plants against snakebite in indian subcontinent: a review of the recent literature. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, African Ethnomedicines Network (Nigeria)*, v. 9, n. 1, p. 153–174, 2012.
- DIEGUES, A. C. Os saberes tradicionais e a biodiversidade no Brasil, 2000.
- DIEGUES, A. Carlos. O mito moderno da natureza intocada. São Paulo: HUCITEC, 2004.
- DUARTE, M. R.; LOPES, J. F. Leaf and stem morphoanatomy of *Petiveria alliacea*. *Fitoterapia*, 76(7-8), 599–607. 2005.
- DURAND, G. As estruturas do imaginário. Tradução de Hélder Godinho. São Paulo: Martins Fontes, 1997.
- DZIAŁO, M. et al. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. *International journal of molecular sciences*, v. 17, n. 2, p. 160, 2016.
- FAKHRI, S. et al. Modulation of dysregulated cancer metabolism by plant secondary metabolites: A mechanistic review. *Seminars in Cancer Biology*, 2020.
- FALCAO, H. de S. et al. . Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. *Rev. bras. farmacogn.*, João Pessoa , v. 15, n. 4, p. 381-391. 2005.
- FAN, H. W.; FOS, F. Acidente elapídico. [S.l.]: Schvartsman S, ed. *Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos*, 1992.
- FARZAEI, M. H. et al. Poisoning by Medical Plants. *Archives of Iranian medicine*, v. 23, n. 2, p. 117-127, 2020.
- FEITOSA, M. H. A. et al. Plantas medicinais como recurso terapêutico entre funcionários do centro de ciências biológicas e da saúde da unimontes. *Unimontes Científica*, v. 17, n. 1, p. 50–59, 2015.
- FEITOSA, S. B.; MISE, Y. F.; MOTA, E. L. A. Snakebite in Tocantins: ecological analysis of determinants and risk areas, 2007-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 29, n. 4, e2020033, 2020.
- FELFILI, J. M.; JUNIOR, M. C. d. S. Floristic composition, phytosociology and comparison of cerrado and gallery forests at fazenda água limpa, federal district, brazil. *Nature and dynamics of forest-savanna boundaries*, Chapman & Hall London, 1992.
- FELFINI, J. et al. Plantas da APA Gama e Cabeça de Veado: espécies, ecossistemas e recuperação. [S.l.]: UNB. Departamento de Engenharia Florestal, 2002.
- FÉLIX-SILVA, J. et al. Comparison of two jatropha species (euphorbiaceae) used popularly to treat snakebites in northeastern brazil: Chemical profile, inhibitory activity against *Bothrops erythromelas* venom and antibacterial activity. *Journal of ethnopharmacology*, Elsevier, v. 213, p. 12–20, 2018.

FÉLIX-SILVA, J. et al. Medicinal plants for the treatment of local tissue damage induced by snake venoms: an overview from traditional use to pharmacological evidence. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Hindawi, v. 2017, 2017.

FERREIRA, L. O. O desenvolvimento participativo da área de medicina tradicional indígena, projeto vigisus ii/funasa. Saúde e Sociedade, SciELO Public Health, v. 21, p. 265–277, 2012.

FERREIRA, S. A new method for measuring variations of rat paw volume. Journal of Pharmacy and Pharmacology, Wiley Online Library, v. 31, n. 1, p. 648–648, 1979.

FERREIRA, S. University discoveries and intellectual property rights: from *Bothrops jararaca* bradykinin potentiating peptides to angiotensin converting enzyme inhibitors. Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas, v. 27, n. 8, p. 1693–1698, 1994.

FILHO, V. C.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. Química nova, SciELO Brasil, v. 21, n. 1, p. 99–105, 1998.

FONSECA, F. et al. Extratos de curcuma longa l. e kalanchoe brasiliensis camb. no tratamento local do envenenamento por *Bothrops alternatus*. Revista Brasileira de Farmacognosia, SciELO Brasil, v. 14, p. 26–29, 2004.

FOX, J. W.; SERRANO, S. M. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the m12 reprotolysin family of metalloproteinases. Toxicon, Elsevier, v. 45, n. 8, p. 969–985, 2005.

FOX, J. W.; SERRANO, S. M. T. Exploring snake venom proteomes: multifaceted analyses for complex toxin mixtures. Proteomics, v. 8, n. 4, p. 909-920, 2008.

FOX, J. W.; SERRANO, S. M. T. Timeline of key events in snake venom metalloproteinase research. Journal of proteomics, v. 72, n. 2, p. 200-209, 2009.

FRANCISCHETTI, I. M. et al. *Bothrops* sp. snake venoms: comparison of some biochemical and physicochemical properties and interference in platelet functions. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology, Elsevier, v. 119, n. 1, p. 21–29, 1998.

FRANCISCO, A. H. M. Perspectiva bioética do tratamento das mordeduras de serpentes peçonhentas, 2017.

FREITAS-DE-SOUSA, L. A. et al. Insights into the mechanisms involved in strong hemorrhage and dermonecrosis induced by atroxlysin-Ia, a PI-class snake venom metalloproteinase. Toxins, v. 9, n. 8, p. 239, 2017.

FREITAS, J. C. D.; FERNANDES, M. E. B. Uso de plantas medicinais pela comunidade de enfarrusca, Bragança, Pará. Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi Ciências Naturais, Museu Paraense Emílio Goeldi/Ministério da Ciência e Tecnologia e Inovação, v. 1, n. 3, p. 11–26, 2006.

- FREITAS, L. A. F. S. et al. Size Matters: An Evaluation of the Molecular Basis of Ontogenetic Modifications in the Composition of *Bothrops jararacussu* Snake Venom. *Toxins*, v. 12, n. 12, p. 791, 2020.
- FRY, B. G., et al. The structural and functional diversification of the Toxicofera reptile venom system. *Toxicon* 60, 434–448, 2012.
- FÜRST, R; ZÜNDORF, I. Plant-derived anti-inflammatory compounds: hopes and disappointments regarding the translation of preclinical knowledge into clinical progress. *Mediators of inflammation*, v. 2014, 2014.
- FURTADO, M. D. F. D. Aspectos sistemáticos e biológicos que atuam na diversidade da composição de venenos em serpentes peçonhentas brasileiras. *Herpetologia no Brasil II*, Sociedade Brasileira de Herpetologia Belo Horizonte, 2007.
- FURTADO, M.; TRAVAGLIA-CARDOSO, S.; ROCHA, M. Sexual dimorphism in venom of *Bothrops jararaca* (serpentes: Viperidae). *Toxicon*, Elsevier, v. 48, n. 4, p. 401–410, 2006.
- GANS, C.; ELLIOTT, W. B. Snake venoms: production, injection, action. In: *Advances in oral biology*. [S.l.]: Elsevier, 1968.
- GARCIA-BARRIGA, H. *Flora Medicinal de Colombia*. [S.l.]: Instituto de Ciencias Naturales. Universidad Nacional, Bogotá, 1974.
- GEERTZ, C. *A interpretação das culturas*, Rio de Janeiro: Ed. [S.l.]: Guanabara Koogan, 1989.
- GIOVANNINI, P.; HOWES, M.-J. R. Medicinal plants used to treat snakebite in central america: Review and assessment of scientific evidence. *Journal of ethnopharmacology*, Elsevier, v. 199, p. 240–256, 2017.
- GIRALDI, M.; HANAZAKI, N. Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no Sertão do Ribeirão, Florianópolis, SC, Brasil. *Acta botanica brasílica*, v. 24, n. 2, p. 395-406, 2010.
- GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.
- GOMES, N. M. B.; PUORTO, G. Atlas anatomico de *bothrops jararaca* wied, 1924 (serpentes: viperidae). *Memorias do Instituto Butantan*, Rio de Janeiro, v. 55, n. supl.1, p. 69-100, 1994.
- GOMES, P. B. Avaliação dos efeitos centrais e antinociceptivos das frações isoladas das raízes de *Petiveria alliacea* L. (Tipi) em camundongos. *Dissertação mestrado em Farmacologia*) Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.
- GOTTLIEB, O. R.; KAPLAN, M. A. C.; BORIN, M. R. de M. *Biodiversidade: um enfoque químico-biológico*. [S.l.]: editora UFRJ, 1996.
- GOUVEIA, R. V. et al. Morphological variation of *philodryas patagoniensis* (girard, 1858)(serpentes, dipsadidae) from brazil, based on the study of pholidosis, coloration and morphometric features. *Biota Neotropica*, SciELO Brasil, v. 17, n. 1, 2017.

- GREENE, H. W.; MCDIARMID, R. W. Wallace and savage: heroes, theories and venomous snake mimicry. Ecology and evolution in the tropics: a herpetological perspective, University of Chicago Press, 2005.
- GUÉRCIO, R. A. et al. Ontogenetic variations in the venom proteome of the amazonian snake *Bothrops atrox*. Proteome science, BioMed Central, v. 4, n. 1, p. 11, 2006.
- GUERRA, M. d. O. et al. Screening de plantas nativas da amazônia com potencial inibidor da fertilidade em ratas. Acta Amazonica, SciELO Brasil, v. 18, p. 129–134, 1988.
- GUILLAMON, E. Efecto de compuestos fitoquímicos del género *Allium* sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria. Ars Pharm, Granada, v. 59, n. 3, p. 185-196, sept. 2018.
- GUPTA, M. Plantas medicinales Iberoamericanas. [S.l.]: Convenio Andrés Bello y Subprograma X del CYTED, Bogotá, 1995.
- GUTIÉRREZ, J. et al. Myonecrosis induced in mice by a basic myotoxin isolated from the venom of the snake *Bothrops nummifer* (jumping viper) from costa rica. Toxicon, Elsevier, v. 27, n. 7, p. 735–745, 1989.
- GUTIERREZ, J. M. Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones en América Latina. Rev. biol. trop, San José, v.50, n.2, p. 377-394, 2002.
- GUTIÉRREZ, J. M. et al. Biochemical and pharmacological similarities between the venoms of newborn *Crotalus durissus durissus* and adult *Crotalus durissus terrificus* rattlesnakes. Toxicon, Elsevier, v. 29, n. 10, p. 1273–1277, 1991.
- GUTIÉRREZ, J. M. et al. Experimental pathology of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom. Toxicon, Elsevier, v. 54, n. 7, p. 958–975, 2009.
- GUTIÉRREZ, J. M. et al. Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. Toxicon, Elsevier, v. 45, n. 8, p. 997–1011, 2005.
- GUTIÉRREZ, J. M., CALVETE, J. J., HABIB, A. G., HARRISON, R. A., WILLIAMS, D. J., & WARRELL, D. A. Snakebite envenoming. Nature Reviews Disease Primers, 3, 17063. 2017
- GUTIÉRREZ, J. M.; ARROYO, O.; BOLAÑOS, R. Mionecrosis, hemorragia y edema inducidos por el veneno de *Bothrops asper* en ratón blanco. Toxicon, Elsevier, v. 18, n. 5-6, p. 603–610, 1980.
- GUTIÉRREZ, J. M.; THEAKSTON, R. D. G.; WARRELL, D. A. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. PLoS medicine, Public Library of Science, v. 3, n. 6, p. e150, 2006.
- GUTIÉRREZ, J.; LOMONTE, B. Phospholipase a2 myotoxins from *Bothrops* snake venoms. Toxicon, Elsevier, v. 33, n. 11, p. 1405–1424, 1995.
- HABIMORAD, P. H. L. et al. Potencialidades e fragilidades de implantação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, p. 395-405, 2020.

HERNÁNDEZ, J. F. et al. A cytotoxic *Petiveria alliacea* dry extract induces atp depletion and decreases β -f1-atpase expression in breast cancer cells and promotes survival in tumor-bearing mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia, SciELO Brasil*, v. 27, n. 3, p. 306–314, 2017.

HOFMANN, H.; BON, C. Blood coagulation induced by the venom of *Bothrops atrox*. 2. identification, purification, and properties of two factor x activators. *Biochemistry, ACS Publications*, v. 26, n. 3, p. 780–787, 1987.

HOUGHTON, P. J.; OSIBOGUN, I. M. Flowering plants used against snakebite. *Journal of Ethnopharmacology, Elsevier*, v. 39, n. 1, p. 1–29, 1993.

INDRIUNAS, A.; AOYAMA, E. M. *Systema materiae medicae vegetabilis brasiliensis de martius: Plantas empregadas para acidentes ofídicos. Ethnoscintia*, v. 3, 2018.

JOHNSON, L.; WILLIAMS, L. A.; ROBERTS, E. V. An insecticidal and acaricidal polysulfide metabolite from the roots of *Petiveria alliacea*. *Pesticide Science, Wiley Online Library*, v. 50, n. 3, p. 228–232, 1997.

JR, F. S. M.; SWENSON, S. Snake venom metalloproteinases. *Toxicon, Elsevier*, v. 62, p. 3–18, 2013.

JR, N. S.; PIRES, M.; FEITOSA, D. Diversidade das cobras-coraís do Brasil. *As cobras coraís do Brasil: biologia, taxonomia, venenos e envenenamentos*, p. 78–167, 2016.

JÚNIOR, E. T. Práticas integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o sus. *Estudos avançados, SciELO Brasil*, v. 30, n. 86, p. 99–112, 2016.

KABIR, M. H. et al. A survey of medicinal plants used by the deb barma clan of the tripura tribe of moulvibazar district, bangladesh. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine, BioMed Central*, v. 10, n. 1, p. 19, 2014.

KARDONG, K. *Vertebrados—anatomia comparada, função e evolução. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan*, 2016.

KARNA, S. In-vitro wound healing effect of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitor from plant. *Pharmacognosy magazine*, v. 13, n. Suppl 1, p. S122, 2017.

KIM, H. P. et al. Effects of naturally-occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v. 58, n. 1, p. 17–24, 1998.

KINI, R. Phospholipase a2—a complex multifunctional protein puzzle. *Venom phospholipase A2 enzymes: structure, function and mechanism, Wiley Chichester*, p. 1–28, 1997.

KISSNER, K. J.; SECOY, D. M.; FORBES, M. R. Sexual dimorphism in size of cloacal glands of the garter snake, *thamnophis radix haydeni*. *Journal of herpetology, JSTOR*, v. 32, n. 2, p. 268–270, 1998.

KOCHVA, E. The origin of snakes and evolution of the venom apparatus. *Toxicon*, v. 25, n. 1, p. 65–106, 1987.

KOCHVA, E.; NAKAR, O.; OVADIA, M. Venom toxins: plausible evolution from digestive enzymes. *American Zoologist*, Oxford University Press UK, v. 23, n. 2, p. 427–430, 1983.

KOMES, D. et al. Phenolic composition and antioxidant properties of some traditionally used medicinal plants affected by the extraction time and hydrolysis. *Phytochemical Analysis*, 22(2), 172–180. doi:10.1002/pca.1264, 2010.

KYRILLOS, G. de M.; FRANCKINI, T. M. As transformações empíricas e conceituas do estado moderno. *Revista Argumentum-Argumentum Journal of Law*, v. 14, p. 233–254, 2019.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage t4. *nature*, Nature Publishing Group, v. 227, n. 5259, p. 680, 1970.

LARSEN, S. *Imaginação mítica*. [S.l.: s.n.], 1987.

LAVEZO, A. et al. Estresse osmótico na germinação de sementes de *Petiveria alliacea* L. *Rev. bras. plantas med*, v. 17, n. 4, p. 622–630, 2015.

LAWRENCE, D. *A serpente emplumada*. [S.l.: s.n.], 1989.

LAXME, R. S. et al. Beyond the ‘big four’: venom profiling of the medically important yet neglected Indian snakes reveals disturbing antivenom deficiencies. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 13,e0007899. 2019.

LEMOS, C. da S. et al. Práticas integrativas e complementares em saúde no tratamento de feridas crônicas: revisão integrativa da literatura. *Aquichan, Universidad de La Sabana*, v. 18, n. 3, p. 327–342, 2018.

LEOBAS, G. F.; FEITOSA, S. B.; SEIBERT C. S. Acidentes por animais peçonhentos no Estado do Tocantins: aspectos clínico-epidemiológicos. *DESAFIOS - Revista Interdisciplinar Da Universidade Federal Do Tocantins*, v.2, n.2, p.269-282, 2016.

LI, Y. et al. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, v. 148, p. 80-89, 2020.

LIETAVA, J. Medicinal plants in a middle paleolithic grave shanidar iv? *Journal of Ethnopharmacology*, Elsevier, v. 35, n. 3, p. 263–266, 1992.

LIMA, H. G., et al . Anti-tick effect and cholinesterase inhibition caused by *Prosopis juliflora* alkaloids: in vitro and in silico studies. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, Jaboticabal , v. 29, n. 2, e019819, 2020.

LIMA, L. C. A. et al. Ophidian accident-related multi-organ failure: a case report. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, SciELO Brasil, v. 22, n. 4, p. 399–402, 2010.

LOMONTE, B.; ANGULO, Y.; CALDERÓN, L. An overview of lysine-49 phospholipase A2 myotoxins from crotalid snake venoms and their structural determinants of myotoxic action. *Toxicon*, v. 42, n. 8, p. 885-901, 2003.

LOMONTE, B.; GUTIÉRREZ, J. M. La actividad proteolítica de los venenos de serpientes de costa rica sobre la caseína. *Revista de Biología Tropical*, v. 31, n. 1, p. 37–40, 1983.

LOPES-MARTINS, R. et al. The anti-inflammatory and analgesic effects of a crude extract of *Petiveria alliacea* L.(phytolaccaceae). *Phytomedicine*, Elsevier, v. 9, n. 3, p. 245–248, 2002.

LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of biological chemistry*, v. 193, p. 265–275, 1951.

LUZ, D. A. et al. Ethnobotany, phytochemistry and neuropharmacological effects of *Petiveria alliacea* L.(Phytolaccaceae): A review. *Journal of ethnopharmacology*, v. 185, p. 182-201, 2016.

MACKESSY, S. P.; WILLIAMS, K.; ASHTON, K. G. Ontogenetic variation in venom composition and diet of *Crotalus oreganus concolor*: a case of venom paedomorphosis? *Copeia*, v. 2003, n. 4, p. 769–782, 2003.

MADEIRO, A. A. S.; LIMA, C. R. de. Estudos etnofarmacológicos de plantas medicinais utilizadas no Brasil—uma revisão sistemática. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS*, v. 3, n. 1, p. 69–76, 2015.

MAHAJAN, M.; KUIRY, R.; PAL, P. K. Understanding the consequence of environmental stress for accumulation of secondary metabolites in medicinal and aromatic plants. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 100255, 2020.

MAIA-MARQUES, R. et al. Inflammatory mediators in the pronociceptive effects induced by *Bothrops leucurus* snake venom: The role of biogenic amines, nitric oxide, and eicosanoids. *Toxicology*, v. 448, p. 152649, 2020.

MAIA, A. C. et al. Fitoterapia Familiar no Assentamento Madre Cristina (Ariquemes, Rondônia). *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 11, p. 89780-89798, 2020.

MALONE, M. H. The pharmacological evaluation of natural products—general and specific approaches to screening ethnopharmaceuticals. *Journal of Ethnopharmacology*, Elsevier, v. 8, n. 2, p. 127–147, 1983.

MAMEDE, Carla Cristine Neves et al. Comparative analysis of local effects caused by *Bothrops alternatus* and *Bothrops moojeni* snake venoms: enzymatic contributions and inflammatory modulations. *Toxicon*, v. 117, p. 37-45, 2016.

MAMEDE, Carla Cristine Neves et al. Edema, hyperalgesia and myonecrosis induced by Brazilian bothropic venoms: Overview of the last decade. *Toxicon*, 2020.

MANCIN, Adriana C. et al. The analgesic activity of crotamine, a neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) venom: a biochemical and pharmacological study. *Toxicon*, v. 36, n. 12, p. 1927-1937, 1998.

MANDELBAUM, F. R.; ASSAKURA, M. T.; REICHL, A. P. Characterization of two hemorrhagic factors isolated from the venom of *Bothrops neuwiedi* (jararaca pintada). *Toxicon*, Elsevier, v. 22, n. 2, p. 193–206, 1984.

MARKLAND F. S JR, SWENSON S. Snake venom metalloproteinases. *Toxicon*. Epub 2012 Sep 18. PMID: 23000249, 2013.

- MARKWELL, M. A. K. et al. A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Analytical biochemistry*, Elsevier, v. 87, n. 1, p. 206–210, 1978.
- MARQUES, O.; SAZIMA, I. História natural das serpentes. Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr. V, organizadores. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier Editora, p. 62–71, 2003.
- MARTINS, M. et al. História natural e ecologia de uma taxocenose de serpentes de mata na região de Manaus, Amazônia central, Brasil. [sn], 1994.
- MARTINS, M.; OLIVEIRA, M. Ermelinda. Natural history of snakes in forests of the Manaus region, Central Amazonia, Brazil. *Herpetological Natural History*, v. 6, n. 2, p. 78-150, 1998.
- MATIAS, N. R. et al. Variação morfométrica em *Bothropoides jararaca* (Serpentes, Viperidae) no Rio Grande do Sul. *Iheringia. Série Zoologia*, v. 101, n. 4, p. 275-282, 2011.
- MATOS, F. D. A. Introdução à fitoquímica experimental. [S.l.]: edições UFC, 1997.
- MATSUI, T.; FUJIMURA, Y.; TITANI, K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, v. 1477, n. 1-2, p. 146-156, 2000.
- MATTOS, G. et al. Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária em saúde: percepção dos profissionais. *Ciência & Saúde Coletiva, SciELO Public Health*, v. 23, p. 3735–3744, 2018.
- MELO, S. C. C. et al. Práticas complementares de saúde e os desafios de sua aplicabilidade no hospital: visão de enfermeiros. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 66, n. 6, p. 840-846, 2013.
- MESSIAS, M. C. T. B. et al. Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em ouro preto, MG, Brasil, 2015.
- MEYER, K. 11 hyaluronidases. In: *The enzymes*. [S.l.: s.n.], 1971.
- MIRANDA, G. et al. Atividade antibacteriana in vitro de quatro espécies vegetais em diferentes graduações alcoólicas. *Rev. bras. plantas med*, v. 15, n. 1, p. 104–111, 2013.
- MISE Y. F.; LIRA-DA-SILVA R.M.; CARVALHO F.M. Time to treatment and severity of snake envenoming in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*, v.42 e 52, 2018.
- MITAKE, M. B. Estudos bioquímico e farmacológico das crotaminas nativa e irradiada com radiação gama de 'ANTPOT. 60 CO'. Tese (Doutorado), 2000.
- MITTERMEIER, R. A., et al. Hotspots revisited CEMEX, 2004.
- MM.CAWAN. Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, v.12, n.4, p.564-582, 1999.

- MORAES, D. S. d. et al. Estudo dos efeitos do veneno da serpente *Bothrops alcatraz* em preparações neuromusculares in vitro. [sn], 2011.
- MORALES, C. et al. Preliminary screening of five ethnomedicinal plants of guatemala. II Farmaco, Elsevier, v. 56, n. 5-7, p. 523–526, 2001.
- MOREIRA, K.G. Estudo das atividades antinociceptiva e antiinflamatória do veneno bruto da serpente *Crotalus durissus collilineatus* crotamina positivo e crotamina negativo. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual do Ceará, 2003.
- MORS, W. B. et al. Medicinal plants of Brazil. [S.l.]: Reference Publications, Inc, 2000.
- MOSMANN, M. N. Guia das principais serpentes do mundo. Canoas: Ulbra, 2001.
- MOUCO G. B.; BERNARDINO, M. J. C. M. L. Controle de qualidade de ervas medicinais. Biotecnologia Ciência Desenvolvimento, Brasília, v. 31, n. 2, 2003.
- MOURA-a V. M. de et al. Plants used to treat snakebites in santarém, western Pará, brazil: an assessment of their effectiveness in inhibiting hemorrhagic activity induced by *Bothrops jararaca* venom. Journal of ethnopharmacology, Elsevier, v. 161, p. 224–232, 2015.
- MOURA-b, V.; MOURÃO, R.; SANTOS, M. Acidentes ofídicos na região norte do Brasil e o uso de espécies vegetais como tratamento alternativo e complementar à soroterapia. Scientia Amazonia, v. 4, n. 1, p. 2–12, 2015.
- MUNIZ, E. G. et al. Neutralizing potency of horse antiothropic Brazilian antivenom against *Bothrops* snake venoms from the Amazonian rain forest. Toxicon, 38(12), 1859–1863, 2000.
- NADUR-ANDRADE, N., et al. Effects of photobiostimulation on edema and hemorrhage induced by *Bothrops moojeni* venom. Lasers in Medical Science, 27(1), 65–70, 2011.
- NAHAS, L.; KAMIGUTI, A. S.; BARROS, M. A. R. Thrombin-like and factor x-activator components of *Bothrops* snake venoms. Thrombosis and haemostasis, Schattauer GmbH, v. 42, n. 01, p. 314–328, 1979.
- NASCIMENTO, Neide Galvao et al. Contribution of mast cells to the oedema induced by *Bothrops moojeni* snake venom and a pharmacological assessment of the inflammatory mediators involved. Toxicon, v. 55, n. 2-3, p. 343-352, 2010.
- NAZATO, V. S. et al. In vitro antiophidian properties of dipteryx alata vogel bark extracts. Molecules, Molecular Diversity Preservation International, v. 15, n. 9, p. 5956–5970, 2010.
- NELSEN, DR, et al. Posions, toxungens, and venoms: redefining and classifying toxic biological secretions and the organisms that employ them. Biol. Rev. 89, 450-465, 2013.
- NIEHUES, J. et al. Levantamento etnofarmacológico e identificação botânica de plantas medicinais em comunidades assistidas por um serviço de saúde. Arq. Catarin. Med, v. 40, p. 34–39, 2011.
- NOELLI, F. S. Múltiplos usos de espécies vegetais pela farmacologia guarani através de informações históricas. Diálogos, v. 2, n. 1, p. 177-199, 1998.

- OKADA, Y. et al. Antioxidant activity of the new thiosulfinate derivative, s-benzyl phenylmethanethiosulfinate, from *Petiveria alliacea* L. *Organic & biomolecular chemistry*, Royal Society of Chemistry, v. 6, n. 6, p. 1097–1102, 2008.
- OLAoba, Olamide Tosin et al. Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): A structure-function update. *Toxicon*: X, p. 100052, 2020.
- OLIVEIRA, M. E.; MARTINS, M. When and where to find a pitviper: activity patterns and habitat use of the lancehead, *Bothrops atrox*, in central amazonia, brazil. *Herpetological Natural History*, v. 8, n. 2, p. 101–110, 2001.
- OLIVEIRA, M.; SIMOES, M.; SASSI, C. Fitoterapia no sistema de saúde pública (SUS) no estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, p. 39-41, 2006.
- OLIVEIRA, R. *Animais de laboratório: criação e experimentação*. Rio de Janeiro, 2002.
- OLIVEIRA, S. et al. Bleeding Disorders in *Bothrops atrox* Envenomations in the Brazilian Amazon: Participation of Hemostatic Factors and the Impact of Tissue Factor. *Toxins*, v. 12, n. 9, p. 554, 2020.
- PACHECO, A. O. et al. Caracterización física, físico-química y química de extractos totales de hojas frescas de *Petiveria alliacea* L. con acción antimicrobiana. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, Asociación Farmacéutica Mexicana AC*, v. 44, n. 1, p. 52–59, 2013.
- PALMAS. Portaria APR Nº 556 SEMUS/DASS/GEFAR de 03 de maio de 2019. DOM. Palmas, TO, ano 10, n. 2235, Seção VI, p.14, 2019.
- PAPOUTSI, Z., et al. Walnut extract (*Juglans regia* L.) and its component ellagic acid exhibit anti-inflammatory activity in human aorta endothelial cells and osteoblastic activity in the cell line KS483. *British Journal of Nutrition*, 99(04), 2007.
- PARISE, É. V. Vigilância e monitoramento dos acidentes por animais peçonhentos no município de Palmas, tocantins, Brasil. *Hygeia*, v. 12, n. 22, p. 72–87, 2016.
- PATIL, B. S. et al. Bioactive Compounds: Historical Perspectives, Opportunities, and Challenges. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(18), 8142–8160, 2009.
- PAVELA, R.; KAZDA, J.; HERDA, G. Effectiveness of Neem (*Azadirachta indica*) insecticides against Brassica pod midge (*Dasineura brassicae* Winn.). *Journal of Pest Science*, v. 82, n. 3, p. 235-240, 2009.
- PEREIRA, A. Z. P. Análise da variabilidade ontogenética do veneno de *Bothrops insularis* (Amaral, 1921)(Serpentes, Viperidae): implicações adaptativas aos itens alimentares. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2006.
- PEREIRA, J. B. A. et al . O papel terapêutico do Programa Farmácia Viva e das plantas medicinais. *Rev. bras. plantas med., Botucatu* , v. 17, n. 4, p. 550-561, Dec. 2015.
- PESSOA, J. M. Saberes em festa: gestos de ensinar e aprender na cultura popular. Goiânia: Editora da UCG/Kelps, 2005.

- PINHO, F.; PEREIRA, I. Ofidismo. Revista da Associação Médica Brasileira, SciELO Brasil, v. 47, n. 1, p. 24–29, 2001.
- POST, Y. et al. Snake venom gland organoids. Cell, v. 180, n. 2, p. 233–247. e21, 2020.
- PRADO, Amanda Cristina Costa. Estudo etnobotânico com vistas à sustentabilidade local do distrito de São Bartolomeu, MG, 2014.
- PRUDENTE, A.; MOURA-LEITE, J.; MORATO, S. Alimentação das espécies de Siphlophis Fitzinger (Serpentes: Colubridae: Xenodontinae: Pseudoboini). Revta Bras. Zool. 15: 375–383, 1998.
- QUEIRÓS D. C. et al. Perfil epidemiológico dos acidentados e fatores ambientais que favorecem acidentes ofídicos botrópicos, no estado do Tocantins, Brasil. DESAFIOS - Revista Interdisciplinar Da Universidade Federal Do Tocantins. No prelo, 2020.
- QUEIROZ, G. P. et al. Interspecific variation in venom composition and toxicity of brazilian snakes from *Bothrops* genus. Toxicon, Elsevier, v. 52, n. 8, p. 842–851, 2008.
- RAMOS C., F. et al. Baccharis (Asteraceae): Chemical constituents and biological activities. Chemistry & biodiversity, v. 13, n. 1, p. 1–17, 2016.
- RATTER, J. A. et al. Estudo preliminar da distribuição das espécies lenhosas da fitofisionomia cerrado sentido restrito nos estados compreendidos pelo bioma cerrado. Boletim do Herbário Ezechias Paulo Heringer, v. 5, 2018.
- RENGIFO-RIOS, A. M. et al. Edematic and coagulant effects caused by the venom of *Bothrops rhombeatus* neutralized by the ethanolic extract of piper auritum. Journal of ethnopharmacology, Elsevier, v. 242, p. 112046, 2019.
- RIBEIRO, B. G. Os índios das águas pretas: modo de produção e equipamento produtivo. [S.l.]: Edusp, 1995.
- RIBEIRO, J. F.; WALTER, B. M. T. Fitofisionomias do bioma cerrado. Embrapa Cerrados- Capítulo em livro científico (ALICE), In: SANO, SM; ALMEIDA, SP de (Ed.). Cerrado: ambiente e flora. Planaltina, 1998.
- RIBEIRO, L. H. L. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema único de saúde (sus) sob a perspectiva territorial. Ciência & Saúde Coletiva, SciELO Public Health, v. 24, p. 1733–1742, 2019.
- RIBEIRO, M. G. Imaginário da serpente de A a Z, 2017.
- RITTER, M. R. et al. Bibliometric analysis of ethnobotanical research in brazil (1988–2013). Acta Botanica Brasilica, SciELO Brasil, v. 29, n. 1, p. 113–119, 2015.
- RIVAS, J. A.; BURGHARDT, G. M. Understanding sexual size dimorphism in snakes: wearing the snake's shoes. Animal Behaviour, Academic Press, v. 62, n. 3, p. F1–F6, 2001.
- ROCHA, G. F. et al. Detecção de desmatamentos no bioma Cerrado entre 2002 e 2009: padrões, tendências e impactos. Revista Brasileira de Cartografia, v. 63, n. 3, 2011.

- ROCHA, M. M. da; FURTADO, M. F. D. Análise das atividades biológicas dos venenos de *philodryas olfersii* (lichtenstein) e *p. patagoniensis* (girard)(serpentes, colubridae). *Rev. bras. zool.*, v. 24, n. 2, p. 410–418, 2007.
- ROCHA, M. M. T.; FURTADO, M. F. D. Caracterização individual do veneno de *Bothrops alternatus* Duméril, Bibron & Duméril em função da distribuição geográfica no Brasil (Serpentes, Viperidae). *Revista Brasileira de Zoologia*, v. 22, n. 2, p. 383-393, 2005.
- RODRIGUES-SIMIONI, L. et al. Pharmacological evidence for a presynaptic action of venoms from *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa) and *Bothrops neuwiedi* (jararaca pintada). *Toxicon*, Elsevier, v. 43, n. 6, p. 633–638, 2004.
- RODRIGUES-SIMIONI, L. et al. Presynaptic action of *bothriopsis bilineata smaragdina* (forest viper) venom in vitro. *Toxicon*, Elsevier, v. 58, n. 1, p. 140–145, 2011.
- RODRIGUES-SIMIONI, L.; BORGESSE, N.; CECCARELLI, B. The effects of *Bothrops jararacussu* venom and its components on frog nerve-muscle preparation. *Neuroscience*, Elsevier, v. 10, n. 2, p. 475–489, 1983.
- RODRIGUES, C. R. et al. Proteomic profile, biological activities and antigenic analysis of the venom from *Bothriopsis bilineata smaragdina* (“loro machaco”), a pitviper snake from Peru. *Journal of Proteomics*, 187, 171–181. 2018.
- RODRIGUES, W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil. *Interações (Campo Grande)*, *SciELO Brasil*, v. 17, n. 2, p. 267–277, 2016.
- ROSADO-AGUILAR, J. A., et al. Acaricidal activity of extracts from *Petiveria alliacea* (Phytolaccaceae) against the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: ixodidae). *Veterinary Parasitology*, 168(3-4), 299–303, 2010.
- SAAD, G. A.; LÉDA, P. H. O.; SÁ, I. M. et al. *Fitoterapia Contemporânea: tradição e ciência na prática clínica*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- SANO, E. E. et al. Cerrado ecoregions: A spatial framework to assess and prioritize Brazilian savanna environmental diversity for conservation. *Journal of environmental management*, v. 232, p. 818-828, 2019.
- SANTOS, A. et al. Levantamento etnobotânico, químico e farmacológico de espécies de apocynaceae juss. ocorrentes no Brasil. *Rev. bras. plantas med.*, v. 15, n. 3, p. 442–458, 2013.
- SANTOS, F. S. D. D. et al. *O povo das águas pretas: o caboclo amazônico do rio negro*, 2007.
- SANTOS, F. S. D. D. Tradições populares de uso de plantas medicinais na amazônia. *Hist. ciênc. saúde-Manguinhos*, v. 6, n. supl. *Visões da Amazônia*, p. 919–39, 2000.
- SANTOS, M. *A natureza do espaço: técnica e tempo, razão e emoção*. Vol. 1. Edusp, 2002.
- SANTOS, R. V. D. et al. Estudo das interações entre a hesperitina e as serina proteases de peçonhas de serpentes. [sn], 2019.

SAÚDE, M. da. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. [S.l.]: Fundação Nacional de Saúde Brasília, 2001.

SAZIMA, I. Um estudo de biologia comportamental da jararaca, *Bothrops jararaca*, com uso de marcas naturais. Mem. Inst. Butantan, v. 50, n. 3, p. 83–99, 1988.

SERRANO SM, MAROUN RC. Snake venom serine proteinases: sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. Toxicon. Epub 2005 Apr 19. PMID: 15922778, 2005.

SERRANO, S. M. T. et al. Basic proteinases from *Bothrops moojeni* (Caissaca) venom—I. Isolation and activity of two serine proteinases, MSP 1 and MSP 2, on synthetic substrates and on platelet aggregation. Toxicon, v. 31, n. 4, p. 471-481, 1993.

SERRANO, S. M. The long road of research on snake venom serine proteinases. Toxicon, Elsevier, v. 62, p. 19–26, 2013.

SILVA, A. MOURA-DA; BUTERA, D.; TANJONI, I. Importance of snake venom metalloproteinases in cell biology: effects on platelets, inflammatory and endothelial cells. Current pharmaceutical design, Bentham Science Publishers, v. 13, n. 28, p. 2893–2905, 2007.

SILVA, D. M. da et al. Levantamento etnofarmacológico em comunidades rurais do recôncavo da bahia/ba. Revista Brasileira de Agroecologia, v. 4, n. 2, 2009.

SILVA, E. O.; PARDAL, P. P. O. Envenenamento por serpente *Bothrops* no município de Afuá, Ilha de Marajó, estado do Pará, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, v.9, n.3, p.57-62, set. 2018.

SILVA, S. M. T. et al. Physical chemical characterization, bioactive compounds and antioxidant activity of *Pachira aquatica* Aublet almonds. Research, Society and Development, v. 9, n. 7, p. 535974391, 2020.

SILVA, V. C.; RODRIGUES, C. M. Natural products: an extraordinary source of value-added compounds from diverse biomasses in Brazil. Chemical and Biological Technologies in Agriculture, v. 1, n. 1, p. 14, 2014.

SIMÕES, C. et al. Farmacognosia. Da Planta ao Medicamento, v. 6, p. 201, 2004.

SMITH, P. K., et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. Analytical Biochemistry, 150(1), 76–85, 1985.

SOUSA, L. F. et al. Functional proteomic analyses of *Bothrops atrox* venom reveals phenotypes associated with habitat variation in the Amazon. Journal of Proteomics. 2017.

SOUSA, L. F. et al. Comparison of Phylogeny, Venom Composition and Neutralization by Antivenom in Diverse Species of *Bothrops* Complex. Plos Neglected Tropical Diseases, 2013.

SOUSA, L. F. et al. Differential coagulotoxicity of metalloprotease isoforms from *Bothrops neuwiedi* snake venom and consequent variations in antivenom efficacy. Toxicology letters, v. 333, p. 211-221, 2020.

- STOCKER, K.; FISCHER, H.; MEIER, J. Thrombin-like snake venom proteinases. *Toxicon*, Elsevier, v. 20, n. 1, p. 265–273, 1982.
- TASOULIS, T.; ISBISTER, G. K. A Review and Database of Snake Venom Proteomes. *TOXINS*, 9, 290, 2017.
- TEIXEIRA, C. DE F. P. et al. Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 100 (suppl 1), 181–184. 2005.
- TEIXEIRA, C. et al. Inflammation induced by *Bothrops asper* venom. *Toxicon*, 54(1), 67–76. 2009.
- TELESI J. E. Práticas integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o SUS. *Estud. av.*, São Paulo, v.30, n.86, p.99-112, 2016.
- THEAKSTON, R. D. G.; REID, H. A. Development of simple standard assay procedures for the characterization of snake venoms. *Bulletin of the world health organization*, v. 61, n. 6, p. 949, 1983.
- TORRES-CARRO, R. et al. Inhibition of pro-inflammatory enzymes by medicinal plants from the Argentinean highlands (Puna). *Journal of ethnopharmacology*, v. 205, p. 57-68, 2017.
- TOYAMA, D. D. O. et al. Estudo das frações proteicas derivadas do veneno de serpentes crotálicas e bothrópicas com atividade antibacteriana, isolamento, purificação e caracterização bioquímica e biológica. [sn], 2004.
- TU, A. T. Overview of snake venom chemistry. In: *Natural Toxins 2*. [S.l.]: Springer, 1996.
- UETZ, P., FREED, P.; JIRÍ HOŠEK (eds.), *The Reptile Database*, <http://www.reptile-database.org>. Acesso em: 28 de dezembro de 2020.
- URUEÑA, C. et al. *Petiveria alliacea* extracts uses multiple mechanisms to inhibit growth of human and mouse tumoral cells. [S.l.]: BMC Complement. Altern. Med. 8, 2008.
- VALENTE, R. H., et al. *N. Bothrops jararaca* accessory venom gland is an ancillary source of toxins to the snake. *Journal of Proteomics*, 177, 137–147, 2018.
- VASCONCELOS, J.; VIEIRA, J. d. P.; VIEIRA, E. d. P. Plantas tóxicas: conhecer para prevenir. *Revista Científica da UFPA*, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2009.
- VENDRUSCOLO, G. S.; SIMÕES, C. M. O.; MENTZ, L. A. Etnobotânica no Rio Grande do Sul: análise comparativa entre o conhecimento original e atual sobre as plantas medicinais nativas. *Pesquisa Botânica*, v. 56, p. 285-320, 2005.
- VILAR, J.; CARVALHO, C.; FURTADO, M. Ofidismo e plantas utilizadas como antiofídicas. *Biologia Geral e Experimental*, v. 6, n. 1, p. 3–36, 2005.
- VINCENT, S. E.; HERREL, A.; IRSCHICK, D. J. Ontogeny of intersexual head shape and prey selection in the pitviper *Agkistrodon piscivorus*. *Biological Journal of the Linnean Society*, Oxford University Press, v. 81, n. 1, p. 151–159, 2004.

VITAL-BRAZIL, O. Peçonhas. In: Farmacodinâmica. [S.l.]: Guanabara Koogan Rio de Janeiro, 1982.

WEINSTEIN, S. A. Snake venoms: A brief treatise on etymology, origins of terminology, and definitions. *Toxicon*, 103, 188–195, 2015.

WILLIAMS, L. et al. A critical review of the therapeutic potential of dibenzyl trisulphide isolated from *Petiveria alliacea* L. (guinea hen weed, anamu). *West Indian Medical Journal*, The University of the West Indies, v. 56, n. 1, p. 17–21, 2007.

YATOO, M. et al. Anti-inflammatory drugs and herbs with special emphasis on herbal medicines for countering inflammatory diseases and disorders-a review. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, v. 12, n. 1, p. 39-58, 2018.

YE, J. J. et al. Antivenom accessibility impacts mortality and severity of Brazilian snake 2 envenomation: a geospatial information systems analysis. *medRxiv*, 2020.

ZAA, C.; VALDIVIA, M. M. A. Efecto antiinflamatorio y antioxidante del extracto hidroalcohólico de *Petiveria alliacea*. [S.l.]: *Rev. peru biol.*, Lima, v.19, n.3, p.329-334, 2012.

ZANELLA, C. et al. Atividade de óleos e extratos vegetais sobre germinação carpopêgica e crescimento micelial de *sclerotinia sclerotiorum*. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 82, p. 1–8, 2015.

ZAPPI, D. C. et al. Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. *Rodriguésia*, Rio de Janeiro , v. 66, n. 4, p. 1085-1113, 2015 .

ZELANIS, A. et al. Analysis of the ontogenetic variation in the venom proteome/peptidome of *Bothrops jararaca* reveals different strategies to deal with prey. *Journal of proteome research*, ACS Publications, v. 9, n. 5, p. 2278–2291, 2010.

ZELANIS, A. et al. Proteomic identification of gender molecular markers in *Bothrops jararaca* venom. *Journal of Proteomics*, 139, 26–37, 2016.

ZIMMERMAN, B.; RODRIGUES, M. Frogs, snakes, and lizards of the inpa-wwf reserves near Manaus, Brazil. *Four neotropical rainforests*, Yale University Press New Haven, Connecticut, v. 426, p. 454, 1990.

ZYCHAR, B. C. et al. Contribution of metalloproteases, serine proteases and phospholipases A2 to the inflammatory reaction induced by *Bothrops jararaca* crude venom in mice. *Toxicon*, 55(2-3), 227–234, 2010.

APÊNDICE A – QUESTÕES UTILIZADAS NO FORMULÁRIO

1- Endereço de e-mail

2- Identifique o seu formulário, pode ser as iniciais do seu nome, por exemplo: MT

3- Qual unidade municipal de saúde você trabalha ou tem como referência sendo um usuário?

4- Você está respondendo a este questionário como:

- Usuário - Profissional

5- (Profissionais) Escolha dentre uma das opções a sua formação/atuação profissional?

a) Agente de saúde ou de endemias;

b) Assistente administrativo ou de serviços gerais;

c) Profissional com formação técnica na área da saúde;

d) Profissional com formação técnica em outras áreas do conhecimento;

e) Profissional graduado em enfermagem;

f) Profissional graduado em biomedicina;

g) Profissional graduado em farmácia;

h) Profissional graduado em medicina;

i) Profissional graduado em odontologia;

j) Profissional graduado em odontologia;

k) Profissional graduado em medicina veterinária;

l) Profissional graduado em outras áreas do conhecimento;

m) Profissional graduado em outras áreas da saúde;

6- (Profissionais) Seu vínculo no Sistema Único de Saúde como profissional é:

a) Temporário (contrato, estágio, bolsa, etc...)

b) Permanente (concurso)

7- (Profissionais) Quanto tempo você atua como profissional no SUS?

a) Há menos de 1 ano;

b) Entre 2 e 5 anos;

c) Há mais de 5 anos e menos de 15 anos;

d) Há mais de 15 anos;

8- (Profissionais) Quanto tempo você trabalha na atual unidade do SUS?

a) Há menos de 1 ano;

b) Entre 2 e 5 anos;

c) Há mais de 5 anos e menos de 15 anos;

d) Há mais de 15 anos;

9- (Profissionais) Durante sua trajetória profissional, você já atuou em casos de acidentes com serpentes?

a) Nunca;

b) Entre um e cinco casos;

c) Entre cinco e dez casos;

d) Mais de dez casos;

10 - (Profissionais) Em algum dos casos que atendeu, lembra se o paciente relatou ter usado alguma planta para auxiliar no tratamento? Qual o nome da planta?

11- (Profissionais) No atendimento do acidente com a serpente você fez uso do soro antídoto?

a) Sim

b) Não

12- (Profissionais) Qual tipo de soro foi utilizado?

a) antibotrópico

b) antilaquétrico

c) anticrotálico

d) antilaquétrico

e) antielapídico

f) antibotrópico + antilaquétrico

g) antibotrópico + anticrotálico

h) Não havia antídoto disponível

13- (Profissionais) Qual o número de ampolas utilizadas?

a) 1

b) 2 a 6

c) 7 a 11

d) 12 ou mais

14- (Profissionais) Você teria mais informações sobre o caso para contribuir com este estudo?

15- (Profissionais) Em que fase da sua formação acadêmica obteve informações sobre o uso de plantas medicinais (fitoterápicos)?

a) Graduação

- b) especialização
- c) Residência
- d) Mestrado
- e) Doutorado
- f) Atualização profissional por meios particulares
- g) Atualização profissional no serviço
- h) Nunca recebi qualquer forma de capacitação complementar sobre este tema.

16- (Profissionais) Você conhece as políticas do SUS, sobre a orientação para o uso de fitoterápicos e valorização das plantas medicinais?

- a) Sim
- b) Não

17- (Profissionais) Na sua opinião, qual a importância do uso de (fitoterápicos) como recurso terapêutico para utilização pelo paciente?

- a) Extremamente importante
- b) Muito importante
- c) Pouco importante
- d) Sem importância

18- (Profissionais) Você sente segurança para orientar a utilização de plantas medicinais (fitoterápicos) aos pacientes?

- a) Sim
- b) Não

19- (Profissionais) Você poderia relatar situações (de uso ou prescrição) importantes envolvendo plantas medicinais (fitoterápicos) no dia a dia ou em algum caso específico?

20- (Usuário) Você utiliza Plantas Medicinais com finalidades terapêuticas no cotidiano?

- a) Sim
- b) Não

21- (Usuário) De que maneira você faz uso da planta?

- a) Chás
- b) Cápsulas com planta macerada para ingestão oral;
- c) Garrafadas;
- d) Compressas
- e) Pomadas
- f) Outras formas

22- (Usuário) Com que frequência utiliza?

- a) Casualmente (uma vez a cada 15 dias ou períodos maiores);
- b) Frequentemente (pelo menos uma vez por semana);
- c) Diariamente.

23- (Usuário) Para qual finalidade você utiliza as plantas medicinais?

- a) Uso como bebidas para hidratação, ou seja, sem finalidade terapêutica específica;
- b) Para auxiliar no tratamento terapêutico de uma doença específica;
- c) Faço uso de plantas medicinais para prevenir doenças de maneira geral;

24- (Usuário) Por influência de quem você começou a fazer uso das Plantas Medicinais?

- a) Mãe e pai
- b) Avós
- c) Orientador Espiritual;
- d) Fui orientado por um conhecido da comunidade;
- e) Conhecimento adquirido durante uma etapa de minha formação acadêmica;
- f) Conhecimento adquirido pesquisando sobre o assunto;

25- (Usuário) Onde você teve acesso a estas plantas?

- a) Foram compradas no mercado local;
- b) Foram comprada na feira livre;
- c) Foram compradas na drogaria;
- d) Foram compradas em um Herbanário;
- e) Ganhei de um conhecido;
- f) Recolhi pessoalmente nas áreas de vegetação;
- g) Cultivo em minha propriedade.

26- (Usuário) Você já recebeu de algum profissional do SUS alguma prescrição contendo fitoterápicos, ou indicação da utilização de plantas para auxiliar no seu tratamento de saúde? a)

Sim

b) Não

27- (Usuário) Você aceitaria uma prescrição contendo fitoterápicos para tratar alguma doença se fosse repassado pelo profissional da unidade de saúde?

a) Sim

b) Não

28- (Usuário) Você conhece alguma planta usada no tratamento de acidentes com serpentes?

a) Sim

b) Não

29- (Usuário) Cite o nome da planta que você conhece.

30- (Usuário) Ainda sobre a planta que você conhece, qual parte deve ser utilizada? a) Folha

b) Flor

c) Uma mistura da planta inteira

d) Galhos

e) Raiz

f) Frutos

g) Não tenho certeza de qual parte foi utilizada

31- (Usuário) Deve ser realizada alguma preparação antes de utilizar? (Esmagar, fazer chá, misturar com algum outro produto, etc...)

a) Sim

b) Não

32- (Usuário) Qual é a forma de preparação da planta?

33- (Usuário) Você conhece algum caso de acidente com serpentes e que tenha sido usada alguma planta para ajudar a cuidar do paciente acidentado? Você pode nos contar? Não é necessário citar nomes ou locais que identifiquem a narrativa caso não queira revelar.

34- (Usuário) Deixamos este espaço livre para você adicionar outras informações que poderão contribuir com o trabalho e não foram expostas neste questionário (histórias, relatos, evidências, etc).

35- (Usuário) Nos autoriza a entrar em contato com você no futuro para saber mais do seu relato, se for necessário?

a) Sim

b) Não

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a), Você está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa: "LEVANTAMENTO DE SABERES SOBRE A ATIVIDADE ANTIOFÍDICA DA MEDICINA TRADICIONAL NA COMUNIDADE DO SUS DE PALMAS-TO". Antes de concordar em participar desta pesquisa é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Essa pesquisa será conduzida sob a responsabilidade do pesquisador Márcio Trevisan e se houver alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não entender, suas dúvidas devem ser respondidas antes que você se decida a participar, por isso poderá entrar em contato via telefone (63)98407-1572 e mensagens poderão ser enviadas para o [e-mail marciotrevi@uft.edu.br](mailto:marciotrevi@uft.edu.br) que serão prontamente respondidas.

Este estudo tem como objetivo levantar conhecimentos gerais, práticas tradicionais, dos profissionais e dos usuários do Sistema Único de Saúde de Palmas, relacionados a utilização de plantas medicinais com propriedades antiofídicas.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder o formulário eletrônico que está hospedado no endereço "atividadeantiofidica.com" que irá durar aproximadamente 10 minutos. No formulário dará acesso a perguntas sobre suas experiências profissionais e gerais, sobre as opções de plantas que tenha conhecimento de possuir atividade antiofídicas comprovadas ou relatadas, ainda se teve algum caso conhecido de acidente com serpentes, se utilizou plantas medicinais, se tem alguma história com serpentes peçonhentas, casos de mordidas e uso de plantas antiofídicas. Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória. É importante ter plena ciência que você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, suas informações são muito importantes para a execução da pesquisa.

Todas as respostas obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e serão usadas para fins estatísticos, as informações pessoais quando coletadas serão protegidas e não farão parte de nenhum documento produzido pelo pesquisador. As informações coletadas serão identificadas apenas através de um código identificador. Os seus dados pessoais serão usados, apenas, para consultas posteriores se necessário e envio dos produtos publicados como resultados da pesquisa, se o(a) Senhor(a) consentir.

Os benefícios desta pesquisa constituirão de levantar informações sobre o conhecimento do tema e demonstrar a existência e a importância das práticas complementares no Sistema Único de Saúde municipal entre os profissionais e usuários. Ainda de ampliar os conhecimentos sobre a diversidade botânica da região e complementar o trabalho de doutoramento do pesquisador responsável por esta pesquisa.

O questionário que será respondido é gratuito. Serão feitas várias perguntas e para não haver riscos do(a) ~~su~~(a) não se sentir à vontade com algum desconforto, constrangimento ou cansaço ao responder o questionário, poderá responder a qualquer momento, escolhendo o melhor período e local que mais lhe seja conveniente. Devido a possibilidade de incompreensão de alguma pergunta do questionário, o(a) ~~su~~(a) poderá entrar em contato com o pesquisador que será dado o devido esclarecimento. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Caso você tenha qualquer dúvida sobre esta pesquisa pode entrar em contato com o pesquisador responsável Márcio Trevisan no endereço Quadra 205 sul, Alameda 01, Lote 02, QI 02, pelo telefone (63) 98407-1572, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas - FESP, localizado na Quadra 405 Sul, Avenida LO 09, HM 06, Lote 11 - Instituto Vinte de Maio, CEP: 77015611, Palmas, Tocantins, contato: (63)3218-5440, [E-mail cenfesp.palmasto@gmail.com](mailto:cenfesp.palmasto@gmail.com), de segunda a sexta no horário comercial (exceto feriados), órgão responsável pelo esclarecimento de dúvidas relativas aos procedimentos éticos da pesquisa e pelo acolhimento de eventuais denúncias quanto à condução do estudo.

Se houver interesse em realizar o preenchimento do formulário, este representará risco mínimo de ordem física ou psicológica, sendo que o formulário foi construído para não ocupar mais do que dez minutos para o completo preenchimento. Para finalizar é importante compreender que clicando em acessar o formulário, ao final deste termo de consentimento indica que o(a) senhor(a) compreendeu o que é esperado da pesquisa e que o(a) senhor (a) aceita participar, declarando seu consentimento.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido permanentemente em um banco de dados de pesquisa, com acesso restrito, sob a responsabilidade do pesquisador coordenador. E em caso de utilização destas informações em pesquisas futuras, novo contato será realizado para que você forneça seu consentimento específico para a nova pesquisa.

Acesse o link para fazer o download deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Uma cópia do formulário respondido será enviada para o ~~su~~ informado.

Palmas-TO, março de 2019.

Márcio Trevisan

Msc. Farmacêutico e Bioquímico - CRF-TO:434

Analista de Saúde/Inspetor Sanitário da VISA de Palmas-To

Matrícula Funcional: 29804-1

Msc. Márcio Trevisan

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas - FESP Quadra 205 sul, Alameda

01, Lote 02, QI 02, Quadra 405 Sul, Avenida LO 09, HM 06, Lote 11 - Instituto Vinte de Maio.

Telefone (63) 98407-1572

CEP: 77015-611, Palmas, Tocantins. Contato: (63)3218-5440,

mail:

cenfesp.palmasto@gmail.com

ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ARAGUAÍNA
COMITE DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA



Araguaína, 21 de novembro de 2018.

O projeto intitulado “*Estudo da Petiveria alliacea e Annona crassiflora mart. frente aos efeitos do veneno da serpente Bothrops moojeni*” processo nº 23101.005186/2018-98 sob a responsabilidade de **Márcio Galdino dos Santos**, está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela lei de Procedimentos para o Uso Científico de Animais, de 8 de outubro de 2008, estando aprovado para a sua execução pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Tocantins.

Atenciosamente,

Sandro Estevan Moron

Coordenador da CEUA/UFT

ANEXO 2 AUTORIZAÇÃO PARA ATIVIDADES COM FINALIDADE CIENTÍFICA



Ministério do Meio Ambiente - MMA
 Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade - ICMBio
 Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO

Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 52416-2	Data da Emissão: 09/02/2017 10:53	Data para Revalidação*: 11/03/2018
------------------------	--	---

* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.

Dados do titular

Nome: Carla Simone Seibert	CPF: 663.327.101-87
Título do Projeto: A DIVERSIDADE E TOXICIDADE DAS SERPENTES DO ESTADO DO TOCANTINS	
Nome da Instituição: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS	CNPJ: 05.149.726/0001-04

Cronograma de atividades

#	Descrição da atividade	Início (mês/ano)	Fim (mês/ano)
1	coleta de serpentes	04/2016	11/2016
2	extração de veneno	04/2016	12/2019
3	caracterização química dos venenos	04/2016	06/2017
4	atividades enzimáticas dos venenos	04/2016	12/2018
5	Análise da fisiopatologia dos envenenamentos e neutralização pelos antivenenos	04/2016	12/2019
6	análise dos dados, produção de textos de divulgação científica	04/2016	04/2020

Observações e ressalvas

1	As atividades de campo exercidas por pessoa natural ou jurídica estrangeira, em todo o território nacional, que impliquem o deslocamento de recursos humanos e materiais, tendo por objeto coletar dados, materiais, espécimes biológicos e minerais, peças integrantes da cultura nativa e cultura popular, presente e passada, obtidos por meio de recursos e técnicas que se destinem ao estudo, à difusão ou à pesquisa, estão sujeitas a autorização do Ministério de Ciência e Tecnologia.
2	Esta autorização NÃO exime o pesquisador titular e os membros de sua equipe da necessidade de obter as anuências previstas em outros instrumentos legais, bem como do consentimento do responsável pela área, pública ou privada, onde será realizada a atividade, inclusive do órgão gestor de terra indígena (FUNAI), da unidade de conservação estadual, distrital ou municipal, ou do proprietário, arrendatário, posseiro ou morador de área dentro dos limites de unidade de conservação federal cujo processo de regularização fundiária encontra-se em curso.
3	Este documento somente poderá ser utilizado para os fins previstos na Instrução Normativa ICMBio nº 03/2014 ou na Instrução Normativa ICMBio nº 10/2010, no que especifica esta Autorização, não podendo ser utilizado para fins comerciais, industriais ou esportivos. O material biológico coletado deverá ser utilizado para atividades científicas ou didáticas no âmbito do ensino superior.
4	A autorização para envio ao exterior de material biológico não consignado deverá ser requerida por meio do endereço eletrônico www.ibama.gov.br (Serviços on-line - Licença para importação ou exportação de flora e fauna - CITES e não CITES).
5	O titular de licença ou autorização e os membros da sua equipe deverão optar por métodos de coleta e instrumentos de captura direcionados, sempre que possível, ao grupo taxonômico de interesse, evitando a morte ou dano significativo a outros grupos; e empregar esforço de coleta ou captura que não comprometa a viabilidade de populações do grupo taxonômico de interesse em condição in situ.
6	O titular de autorização ou de licença permanente, assim como os membros de sua equipe, quando da violação da legislação vigente, ou quando da inadequação, omissão ou falsa descrição de informações relevantes que subsidiaram a expedição do ato, poderá, mediante decisão motivada, ter a autorização ou licença suspensa ou revogada pelo ICMBio, nos termos da legislação brasileira em vigor.
7	Este documento não dispensa o cumprimento da legislação que dispõe sobre acesso a componente do patrimônio genético existente no território nacional, na plataforma continental e na zona econômica exclusiva, ou ao conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético, para fins de pesquisa científica, bioprospecção e desenvolvimento tecnológico. Veja maiores informações em www.mma.gov.br/cgen .
8	Em caso de pesquisa em UNIDADE DE CONSERVAÇÃO, o pesquisador titular desta autorização deverá contactar a administração da unidade a fim de CONFIRMAR AS DATAS das expedições, as condições para realização das coletas e de uso da infra-estrutura da unidade.

Equipe

#	Nome	Função	CPF	Doc. Identidade	Nacionalidade
1	PAULO SÉRGIO BERNARDE	coleta e manuseio dos animais	095.451.098-40	213259710 SSP-SP	Brasileira
2	Leijiane Figueira de Sousa	ensaios laboratoriais	600.641.882-72	3308476 SEGUP-PA	Brasileira
3	Luis Roberto de Camargo Gonçalves	ensaios laboratoriais	012.897.378-19	10912473X SSP-SP	Brasileira
4	RAJANY CRISTIANE CRUZ DA SILVA	coleta e manuseio dos animais, ensaios laboratoriais	024.983.781-11	625581 SSP-TO	Brasileira
5	Denise Vilarinho Tambourgi	ensaios laboratoriais	050.043.288-03	7.667.694-8 SSP-SP	Brasileira
6	Ida Sigueko Sano Martins	ensaios laboratoriais	689.043.128-68	4540002-7 ssp-SP	Brasileira
7	katia cristina barbaro	ensaios laboratoriais	100.329.498-71	13658309 SSP-SP	Brasileira

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº 03/2014. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet (www.icmbio.gov.br/sisbio).

Código de autenticação: 17613752



Página 1/3



Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 52416-2	Data da Emissão: 09/02/2017 10:53	Data para Revalidação*: 11/03/2018
* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

Dados do titular

Nome: Carla Simone Seibert	CPF: 663.327.101-87
Título do Projeto: A DIVERSIDADE E TOXICIDADE DAS SERPENTES DO ESTADO DO TOCANTINS	
Nome da Instituição : FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS	CNPJ: 05.149.726/0001-04

8	CARINE CAVALCANTE CHAMON	coleta e manuseio de serpentes	092.732.817-88	10223815-1 DETRAN-RJ	Brasileira
9	DIANA REGO AMAZONAS	ensaios laboratoriais	746.050.032-15	4227604 SEGUP-PA	Brasileira
10	Sâmella Silva de Oliveira	ensaios laboratoriais	867.209.882-04	4639361 SEGUP-PA	Brasileira
11	Eliana Faquim de Lima Mauro	ensaios laboratoriais	134.270.528-93	21583159-7 SSP-SP	Brasileira
12	ANA MARIA MOURA DA SILVA	ensaios laboratoriais	011.789.788-42	7923142-1 SSP-SP	Brasileira
13	Sára Côsta Ferreira Rodrigues	Coleta e manuseio de serpentes, ensaios laboratoriais	476.631.973-72	1224700 SSP-TO	Brasileira
14	Cássio Milhomens Rodrigues	coleta e manuseio de serpentes, ensaios laboratoriais	906.718.561-20	411885 SSP-TO	Brasileira
15	SÁVIO STEFANINI SANT'ANNA	coleta e manuseio das serpentes	130.023.398-22	9813932-0 SSP-SP	Brasileira

Locais onde as atividades de campo serão executadas

#	Município	UF	Descrição do local	Tipo
1	PALMAS	TO	Distrito de Taquaruçu	Fora de UC Federal
2	ARAGUAÍNA	TO	Área rural de Araguaína	Fora de UC Federal

Atividades X Táxons

#	Atividade	Táxons
1	Captura de animais silvestres in situ	Squamata
2	Coleta/transporte de amostras biológicas in situ	Squamata
3	Coleta/transporte de espécimes da fauna silvestre in situ	Squamata ("Qtde: 12)
4	Marcação de animais silvestres in situ	Squamata

* Quantidade de indivíduos por espécie, por localidade ou unidade de conservação, a serem coletados durante um ano.

Material e métodos

1	Amostras biológicas (Répteis)	Outras amostras biológicas(veneno dos espécimes peçonhentos)
2	Método de captura/coleta (Répteis)	Armadilha de queda "pit fall", Captura manual, Puçá, Laço com cabo de aço
3	Método de marcação (Répteis)	Microchip

Destino do material biológico coletado

#	Nome local destino	Tipo Destino
1	INSTITUTO BUTANTAN	criadouro científico

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº 03/2014. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet (www.icmbio.gov.br/sisbio).

Código de autenticação: 17613752



ANEXO 3 AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO



Ministério do Meio Ambiente - MMA
Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade - ICMBio
Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO

Gerado em: 12/01/2021 13:47:40

Extrato da solicitação

Dados básicos da Solicitação

Número	Tipo de solicitação	Situação atual	Data da situação atual	Título da solicitação	Renovação da autorização
66122	Autorização para atividades com finalidade científica	Em elaboração	16/10/2018 19:42:57	Autorização para coleta de plantas	

Dados do Pesquisador

Nome	Nacionalidade	CPF	E-mail	Telefone
Márcio Trevisan	Brasileira	890.794.850-04	marciotrevis@gmail.com	

Endereço	CEP	Município	UF
Quadra 205 sul, alameda 01, lote 02	77015250	Palmas	TO

Outras solicitações deste pesquisador

Número	Título	Tipo de Solicitação	Situação atual	Data da situação atual
66129		Comprovante de registro para coleta de material botânico, fúngico e microbiológico	Documento concedido	

Dados do vínculo institucional

Instituição	Nome Fantasia	CNPJ	Tipo de Vínculo	Telefone	E-mail	Situação atual
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS	UFT-FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS	05.149.726/0001-04	Aluno regular de pós-graduação	(63) 984071572	marciotrevis@gmail.com	Estado inicial

Página 1/10

Membros da equipe

Nome do pesquisador	CPF	Nacionalidade	Função	Situação atual
Carla Simone Seibert	663.327.101-87	Brasileira	Docente pesquisador coorientador	Estado inicial
MARCIO GALDINO DOS SANTOS	068.617.458-55	Brasileira	Docente Pesquisador orientador principal	Estado inicial

Locais onde as atividades serão executadas

Descrição do local	Bioma	Município-UF	Tipo do Local	Abrange caverna?	Situação atual
Cidade estona rural	Cerrado	Palmas-TO	Fora de UC Federal	Não	Estado inicial
Cidade e zona rural	Cerrado	Ponte Alta do Tocantins-TO	Fora de UC Federal	Não	Estado inicial
Zona rural	Cerrado	Porto Nacional-TO	Fora de UC Federal	Não	Estado inicial

Táxon(s)

Táxon	Nível taxonômico	Hierarquia	Espécie ameaçada?	Situação atual
Petiveria alliacea	Espécie	Plantae > Magnoliophyta > Magnoliopsida > Caryophyllales > Phytolaccaceae > Petiveria > Alliacea	Não	Estado inicial
Annona crassiflora	Espécie	Plantae > Magnoliophyta > Magnoliopsida > Magnoliales > Annonaceae > Annona > Crassiflora	Não	Estado inicial

Destino dos materiais biológicos coletados

Instituição Destinatária	Descrição do destino	Tipo do destino	Situação atual
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS	Laboratório de pesquisa em ciências do ambiente	Laboratório	Estado inicial

Instituição(ões) participante(s)

Nome da instituição	Participação
Universidade Federal do Tocantins	Fomentador do projeto

Página 2/10

Cronograma de atividades

Descrição da atividade	Data de início	Data do fim	Situação atual
Determinação da atividade repelente da <i>Petiveria alliacea</i>	01/01/2019	01/05/2019	Estado inicial
Coleta das plantas	01/11/2018	31/03/2019	Estado inicial
Determinação da atividade biológica dos extratos e do veneno	01/01/2019	31/07/2019	Estado inicial

Áreas do conhecimento

Descrição do assunto	Situação atual
Bioquímica	Estado inicial
Farmacologia	Estado inicial
Fitopatologia	Estado inicial
Química	Estado inicial
Saúde	Estado inicial
Biologia Celular	Estado inicial

Dados básicos

Nome do campo	Descrição	Situação atual
Introdução/Justificativa	<p>A flora existente no cerrado tocantinense é? extremamente diversificada e possui va?rias espe?cies que sa?o utilizadas na medicina tradicional como fonte medicamentosa. No mesmo passo, existem va?rios casos de acidentes com serpentes que produzem efeitos sequelantes importantes, to?xicos e por vezes ate? a morte da vítima do acidente, e que a comunidade lanc?a ma?o dos recursos vegetais para tentar neutralizar ou diminuir estes efeitos. Dentre as serpentes, a <i>Bothrops</i> nas diferentes regio?es do paí?s, principalmente nas mais afastadas dos grandes centros, ao mesmo passo que se agrega valores culturais regionais e valores ambientais no bioma cerrado. Existem poucos estudos sobre a utilizac?a?o da flora do Cerrado e sua utilizac?a?o na medicina tradicional. Neste bioma, esta?o presentes va?rias espe?cies que sa?o</p>	Estado inicial

Nome do campo	Descrição	Situação atual
	<p>relatados, enriquecendo o conhecimento sobre os fa?rmacos naturais da regia?o, da valorizac?a?o da cultura sobre flora da regia?o, agregando valores inclusive que podem subsidiar ac?o?es futuras em prol da conservac?a?o do bioma. (<i>Viperidae</i>) ou jararacas sa?o responsa?veis por mais de 87% do nu?mero total de acidentes segundo o Sistema de Notificac?a?o de Agravos do Ministe?rio da Sau?de (SINAN, 2017). Como a base do tratamento para acidentes com animais ofi?dicos e? a soroterapia com o antiveneno produzido pelo laborato?rio</p> <p>Butanta?-SP. Se torna importante conhecer a atividade relatada tradicionalmente a estas plantas, como objetivo de elevar o portfo?lio de opc?o?es medicamentosas relatadas pelas comunidades da regia?o, por possui?rem atividades medicamentosas para uma variedade de enfermidades e que sa?o utilizadas como recurso terape?uticos, mas na?o possuem nenhuma investigac?a?o cienti?fica relatada. Assim, estudos desta natureza, reservam o potencial de promover a comprovac?a?o cienti?fica dos efeitos farmacolo?gicos</p>	
Objetivo geral	Realizar estudo sobre a atividade fisiológica dos extratos brutos da <i>Petiveria alata</i> L. e <i>Annona crassiflora</i> M. como antídoto ou coadjuvante no tratamento para o veneno de serpentes, demonstrando quais mecanismos farmacológicos estão envolvidos nos efeitos terapêuticos e ligados à atividade antifídica relatados tradicionalmente. Além de investigar o possível efeito repelente da <i>Petiveria alata</i> L. frente às serpentes <i>Bothrops moojeni</i> .	Estado inicial
Objetivos específicos	<p>Determinar a atividade biolo?gica do veneno da <i>B. moojeni</i> com relac?a?o a atividade to?xica, nos sistemas fisiolo?gicos, e inibic?a?o do nervo fre?nico;</p> <p>• Determinaraatividadebiolo?gicaetoxicadosextratosdasplantas <i>Petive?riaalliacea</i> L. e a <i>Annona crassiflora</i> M. sob o efeito do veneno da serpente <i>Bothrops moojeni</i>;</p> <p>• Determinar a atividade dos extratos das plantas <i>Petive?ria alliacea</i> L. e a <i>Annona crassiflora</i> M. sob o efeito do veneno da serpente <i>Bothrops moojeni</i> no nervo fre?nico de camundongos;?</p> <p>• Determinar a atividade antinociceptiva dos extratos</p>	Estado inicial

Nome do campo	Descrição	Situação atual
	da Petive?ria alliacea L. e a Annona crassiflora M. frente ao efeito do veneno da serpente Bothrops moojeni;? • Determinar a atividade antiinflamatória dos extratos da Petive?ria alliacea L. e a Annona crassiflora M. frente ao efeito do veneno da serpente Bothrops moojeni;? • Determinar a atividade edematogênica dos extratos da Petive?ria alliacea L. e a Annona crassiflora M. frente ao efeito do veneno da serpente Bothrops moojeni;? • Determinar a atividade repelente dos extratos da Petive?ria alliacea frente as serpentes Bothrops moojeni.	
Material e métodos	Como: Para determinac?a?o da atividade biolo?gica e toxica do veneno da B. moojeni e os efeitos dos extratos sera? realizada a determinac?a?o da Dose letal a 50%, e a atividade mioto?xica dos compostos em camundongos. Os procedimentos permitem reconhecer qual e? o efeito fisiolo?gico que estes compostos produzem nos diversos sistemas funcionais do camundongo quando tratados somente com o veneno, so? com os extratos e com os tratamentos concomitantes. Apo?s os protocolos realizados e a morte dos animais sera? realizada positivo da atividade analge?sica sera?o tratados com morfina via Intraperitoneal 7,5mg/kg, ja? o grupo controle negativo recebera? somente o veiculo (10 mL/kg de DMSO, v.o). Apo?s o peri?odo de uma hora, cada animal recebera? uma soluc?a?o de formalina 2% por via supplantar na pata direita. Em seguida, os animais sera?o observados nos primeiros 5 minutos, para avaliaca?o da atividade analge?sica (primeira fase), e dos 15 aos 30 minutos, para avaliaca?o de 24 ± 1° C e com umidade relativa do ar de 56 ± 2%. Os testes sera?o realizados tanto no horario diurno, quanto no noturno. Para tanto, o ambiente diurno sera? em sala iluminada com luz natural e no ambiente noturno, com lampada vermelha de 60 Watts e o minimo de dor, garantindo que o animal na?o sentira? desconforto elevado, prevalecendo o bem-estar. Uma vez percebida a perda da atividade de tecido do nervo fre?nico-diafragma (NFD). Os camundongos sera?o anestesiados pela via inalatória com halotano, induzindo anestesia de forma rápida, sendo o anestesico inalante mais eficiente, garantindo a sedac?a?o (2mg/kg), e inflamaca?o positiva com o veneno da B. moojeni na dose padronizada para induca?o de atividade inflamatória e edematogênica.	Estado inicial

Página 5/10

Nome do campo	Descrição	Situação atual
	a 1% via intraperitoneal. Os animais sera?o separados em grupo de tratamento com os extratos em teste e grupos controle de inibic?a?o positiva que sera? realizado com a Dexametasona e rápida reproduc?a?o, o que permite que várias gerac?oes sejam observadas em curtos periodos de tempo. Como: A determinac?a?o da atividade antinociceptiva dos extratos das plantas em teste. Os camundongos recebera?o uma soluc?a?o de formalina 2% via supplantar na pata dianteira e os extratos das plantas testes, diluidos em soluc?a?o de PBS pH 7,4 com 5% de dimetilsulfóxido (DMSO) sera?o administrados por via humana, uma vez que essa especie possui metabolismo acelerado e este fato permite que os resultados da pesquisa sejam rápidos, alem da facilidade de manejo, baixo custo sera?o anestesiados com halotano e eutanasiados. Apo?s a morte uma soluc?a?o de 3mL de tampão fosfato (PBS) esteril sera? injetado na cavidade abdominal do camundongo, e apo?s leve massagem esse lavado peritoneal sera? puncionado e armazenado para providências da contagem total dos extratos nas concentraç?oes de 50, 150, 250, 500mg/kg, ou a Dexametasona (2mg/kg) e uma hora apo?s sera? administrado via intraperitoneal a soluc?a?o de carragenina a 1% ou o veneno da B. moojeni como indutora de inflamaca?o. Quatro horas apo?s a administrac?a?o da carragenina a 1% os animais oral com auxilio de uma agulha de motora e da consciência, proceder-se-a? a secc?a?o dos vasos cervicais e a preparac?a?o sera? retirada pelo metodo de Bu?lbring (1946). As similaridades biolo?gicas, fisiolo?gicas e anatômicas sa?o bastante parecidas com a e diferencial dos leucócitos. Como: A avaliaca?o da atividade repelente, sera? verificada num ambiente de teste mantido na temperatura ambiente da ac?a?o anti-inflamatória (segunda fase). Como: Para determinac?a?o da capacidade dos extratos das plantas em teste Annona crassiflora	

Página 6/10

Nome do campo	Descrição	Situação atual
	M. e Petiveria alliacea L. inibir a migração celular após administração do extrato inflamatório com carragenina. Os grupos irão receber o tratamento gástrico. Os animais do grupo controle retirada dos órgãos para o estudo histológico do sangue, coração, rins, pulmão, fígado, cérebro e tecido epitelial para determinar os efeitos inflamatórios, hemorrágicos, de necrose relatados como efeitos presentes em casos de acidentes com estes animais peçonhentos. Como: A extração	
Resultados esperados	Espera-se determinar quais efeitos venenosos da Bothrops moojeni possui no organismo animal e qual é o efeito bioquímico que os extratos das plantas Petiveria alliacea e Annona Crassiflora possuem como possível opção de tratamento em casos de envenenamento em acidentes com este animal peçonhento. Da mesma maneira se pretende determinar o efeito repelente da Petiveria alliacea frente a Bothrops moojeni.	Estado inicial
Referências bibliográficas	ALMEIDA SP, PROENÇA CEB, RIBEIRO JF. Cerrado: espécies vegetais úteis. Planaltina: Editora Embrapa-CPAC, 1994. ALZUGARAY D., ALZUGARAY C. Plantas que curam. v.1. São Paulo: Trés;1996. 260p. Anolis Books. p.224, 2014. AMORIM EL, NASCIMENTO JE, MONTEIRO JM, et al. A simple and accurate procedure for the determination of tannin and flavonoid levels and some applications in ethnobotany and ethnopharmacology. Functional Ecosystems and Communities. 2(1):88-94, 2008. ARNOUS, AH; SANTOS AS, BEINNER ao estudo de Petiveria alliacea L. - Phytolacaceae ("amansa-senhor") e a atividade hipoglicemiante relacionada a transtornos mentais. Domingueza, v.23, n.1, p.21-27, 2007. CAMPOS SC, et al. Toxicidade de espécies vegetais. Rev. bras. plantas med, v. 18, n. 1 Suppl 1, p. 373-382, 2016. CASTRO AAJF. Comparação florístico-geográfica (Brasil) e fitossociológica (Piauí-São Paulo) de amostras de cerrado. 1994. 520f. Tese (Doutorado internacional). 2013. DEY A, De JN. Traditional use of plants against snakebite in Indian subcontinent: a review of the recent literature. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. v. 9(1); p.153-74. 2012.<http://>2010. BALDUINO APC, et al. Fitossociologia e análise comparativa da composição florística do cerrado da flora de Paraopeba-MG.	Estado inicial

Página 7/10

Nome do campo	Descrição	Situação atual
	Enfermagem, v. 21, n. 2, p. 363, 2012. BALBINO EED, MURILO F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 20, n. 6, p. 992-1000, em: <http://cnpq.br/nova-lei-da-biodiversidade>. Acesso em 18 de novembro de 2017. CORDEIRO CHG, et al. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: Hypericum perforatum e Piper methysticum. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.15, n.3, p.272-78, 2005. CUPO P, MARQUES MMA, HERING SE. Acidente crotálico na infância: aspectos clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e abordagem terapêutica. Revista da N.; et al. Antibiothropic action of Casearia sylvestris Sw. (Flacourtiaceae) extracts. Phytother. Res. 22 (6):784 - 790, 2008. CNPq. Conselho Nacional de Pesquisa. Disponível Federativas: Lista de espécies. Versão de abril de 2018. <http://sbherpetologia.org.br/wp-content/uploads/2016/10/lista-de-repteis-2018-2.pdf> BROADHURST PL. Experiments in psychogenetics. In: EISENK, H. J. Experiments in Personality. London: Routledge and Kegan Paul, p. 31-71, 1960. BULBRING E. Observation 2005. BERNARDE PS. Serpentes peçonhentas e acidentes ofídicos no Brasil. São Paulo:BERNARDE, Paulo Sérgio. mudanças na classificação de serpentes peçonhentas brasileiras e suas implicações as brasileiras na literatura médica. 2011. BERNILS RS, & COSTA HC (org.). 2018. Répteis do Brasil e suas Unidades Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1994. CAVAN MM. Plant products as antimicrobial agents. Clinical Microbiology Reviews, v.12, n.4, p.564-582, 1999. CINTRA-FRANCISCHINELLI M, SILVA MG, ANDREO-FILHO on the Isolated Phrenic Nerve Diaphragm Preparation of the Rat. British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, 1:38-61, 1946. CAMARGO MTLA. Contribuição Etnofarmacobotânica RPC. Plantas medicinais de uso caseiro-conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. Revista espaço para a saúde, v. 6, n. 2,	lista-de-repteis-2018-2.pdf

Página 8/10

Nome do campo	Descrição	Situação atual
	p. 1-6, 2005. BADKE MR, et al. Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. Texto and Contexto Rev. Arvore, Viçosa , v. 29, n. 1, p. 25-34, 24, n. 2, p. 87-96, 1991. DA CRUZ JG. Performance locomotora entre Bothrops jararacussu (Serpentes, Viperidae) versus Spilotes pullatus (Serpentes, Colubridae). Biociências (On-line).v.14(2). 2006. DE BARROS LEITE ALBUQUERQUE, LIA, et al. Assessment of cytotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity of Plathymenia reticulata benth barks aqueous extract. BioMed research	
Condições do mantenedouro	Os animais serão mantidos em gaiolas isoladamente, será garantido água durante todo o tempo da pesquisa, a alimentação será semanal com camundongos mortos. O ambiente será de acesso restrito para segurança dos animais e será controlada a temperatura, umidade, e iluminação do ambiente.	Estado inicial

Histórico da solicitação

Data/hora	Nome da pessoa	Descrição da situação	Observação
16/10/2018 19:42:57	Márcio Trevisan	Em elaboração	

Termo de Compromisso

Cláusula
O material biológico coletado deverá ser utilizado para atividades científicas ou didáticas no âmbito do ensino superior.
Comprometo-me a apresentar, anualmente, a contar da data de concessão da autorização, relatório de atividades a ser enviado por meio de formulário eletrônico disponível no Sisbio;
A autorização não eximirá o pesquisador da necessidade de obter outras anuências, como: I) do proprietário, arrendatário, posseiro ou morador quando as atividades forem realizadas em área de domínio privado ou dentro dos limites de unidade de conservação federal cujo processo de regularização fundiária encontra-se em curso; II) da comunidade indígena envolvida, ouvido o órgão indigenista oficial, quando as atividades de pesquisa forem executadas em terra indígena; III) do Conselho de Defesa Nacional, quando as atividades de pesquisa forem executadas em área indispensável à segurança nacional; IV) da autoridade marítima, quando as atividades de pesquisa forem executadas em águas jurisdicionais brasileiras; V) do Departamento Nacional da Produção Mineral, quando a pesquisa visar a exploração de depósitos fossilíferos ou a extração de espécimes fósseis; VI) do órgão gestor da unidade de conservação estadual, distrital ou municipal, dentre outras.
As publicações técnicas ou científicas oriundas de pesquisa em unidade de conservação federal ou em cavidade natural subterrânea (quando for o caso), deverão citar o nome da unidade de conservação na qual foi executada a pesquisa.
Comprometo-me a executar as atividades autorizadas ou licenciadas em estrita observância à legislação vigente, sobretudo à Instrução Normativa ICMBio nº 03/2014, publicada no D.O.U. de 02/09/2014;

ANEXO 4 AUTORIZAÇÃO DO NO SISTEMA DE GESTÃO DE PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO - SISGEN



Ministério do Meio Ambiente CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº AE97D0F

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **AE97D0F**
Usuário: **Carla Simone Seibert**
CPF/CNPJ: **663.327.101-87**
Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
Finalidade do Acesso: **Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico**

Espécie

Petiveria alliaceae

Título da Atividade: **Estudo da Petiveria alliaceae frente aos efeitos de repelência e do veneno da serpente Bothrops moojeni**

Equipe

Carla Simone Seibert	UFT
Marcio Trevisan	UFT
Márcio Galdino dos Santos	UFT

Data do Cadastro: **15/12/2020 11:54:03**
Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **11:55** de **15/12/2020**.



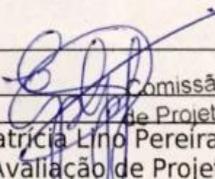
SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO - **SISGEN**

**ANEXO 5 TERMO DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NA FUNDAÇÃO
ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DE PALMAS-TO – FESP**



**FUNDAÇÃO ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DE PALMAS
NÚCLEO DE PESQUISA
COMISSÃO DE AVALIAÇÃO DE PROJETOS**

Título do Projeto: Levantamento de Saberes Sobre a Atividade Antiofídica da Medicina Tradicional na Comunidade do SUS de Palmas-TO
Responsável pelo Projeto: Marcio Trevisan
Instituição de Ensino: Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas – FESP
Membro da Comissão:
Data da Reunião: 13/02 /2019
Descrição da Avaliação das Etapas do Projeto
Título: é coerente com os objetivos da pesquisa.
Introdução/justificativa: adequada
Problema de pesquisa: é aplicável à realidade local.
Objetivos: objetivo geral e específicos estão de acordo com a metodologia proposta. <i>“Levantar o conhecimento existente na comunidade de usuários e profissionais do SUS, determinar preliminarmente as espécies e qual a importância depositada no arsenal terapêutico tradicional da região, para tratar dos efeitos produzidos por de acidentes com serpentes na região de Palmas-TO.”</i>
Metodologia: apresenta-se estruturada e detalhada, com escrita clara e objetiva, possibilitando a compreensão de todas as etapas.
Aspectos éticos: segue os princípios éticos da resolução 466/12, descrevendo a abordagem aos participantes da pesquisa, assim como os riscos e benefícios.
Cronograma: descreve as etapas da execução da pesquisa em tempo hábil.
Orçamento: descreve as fontes de recursos e é condizente com a realização da pesquisa.
Referências bibliográficas: todas as referências encontram-se presentes no corpo do texto e na lista.
Instrumentos de coleta de dados: Consta no projeto e permite alcançar os objetivos.
Consta o termo de responsabilidade do pesquisador responsável assinado? Sim, consta
Observação final: O projeto é relevante e aplicável a realidade do serviço.
PARECER: (X) Aprovado () com pendência () Reprovado
Palmas, 13 de fevereiro de 2019


Comissão de Avaliação
de Projetos e Pesquisa
Eliane Patrícia Lino Pereira Franchi
Comissão de Avaliação de Projetos e Pesquisa
Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas

ANEXO 6 TERMO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DA FESP.

FUNDAÇÃO ESCOLA DE
SAÚDE PÚBLICA DE PALMAS -



Continuação do Parecer: 3.183.827

antiofídicas na biodiversidade do Cerrado.

Desenho do Estudo: O estudo será exploratório de caráter descritivo utilizando-se de um questionário estruturado, com perguntas relativas ao tema abordado.

Universo e Amostragem: A pesquisa tem amostragem de 340 profissionais distribuídos entre as 47 Unidades de Saúde do município e considerado a quantidade de 270.000,00 mil habitantes, gerando um cálculo amostral de 384 formulários a serem respondidos pelos usuários do SUS por amostragem não-probabilística, ou seja, amostragem por conveniência, onde os participantes não serão abordados para participar da pesquisa, poderão de forma espontânea lerem o folder exposto no local, considerado a estimativa de erro igual a 5% e confiança de 95%.

Local e Período de Realização do Estudo: A coleta de dados será realizada mediante aplicação de questionário disponibilizado eletronicamente disponível entre abril de 2019 e novembro de 2019. O cronograma de atividades tem início em jan/2019 e finda em jun/2020.

Critérios de Inclusão:

- Profissionais que atuam nas Unidades de Saúde no município de Palmas-TO, de abril e novembro de 2019; Usuários que frequentam Unidades de Saúde de Palmas-TO, entre abril de 2019 e novembro de 2019;
- De livre e espontânea vontade concordarem com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido disponibilizado no endereço eletrônico: atividadeantiofídica.com.br;
- Disponibilizarem e-mail no preenchimento do questionário;
- Realizarem o preenchimento e envio do formulário;

Exclusão:

- Não concordarem com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Não incluírem seu e-mail nas respostas do questionário;
- Ao responderem o questionário não clicar em enviar o formulário;

Instrumentos:

A coleta de dados será realizada mediante aplicação de um questionário disponibilizado eletronicamente. O formulário estará disponível para coleta de dados, entre abril de 2019 e novembro de 2019.

Endereço: 405 SUL AVENIDA LO 9, s/n - lote 11, 2 piso.

Bairro: PLANO DIRETOR SUL

CEP: 77.015-611

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3218-5248

E-mail: cepfesp.palmasto@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.183.827

Variáveis: O estudo vai considerar como variáveis primárias a graduação, a especialidade, o tempo de atuação no setor, a existência de experiência no tratamento de casos com acidentes com serpentes, utilização de soro antiofídico, reconhecimento de plantas medicinais no serviço. Serão considerados como dados secundários as variáveis: faixa etária, sexo, local de atendimento.

Desfechos:

Primário: Identificação das plantas com propriedades antiofídicas, reconhecimento da importância depositada sob estes recursos pela comunidade profissional e por usuários do Sistema Único de Saúde municipal, em Palmas-TO.

Secundário: Identificação de práticas complementares, utilizando recursos da biodiversidade regional, bem como valorização dos costumes tradicionais regionais. Publicação dos resultados em revistas científicas, melhoria do tema na educação permanente, complementação no trabalho de doutoramento em curso pelo responsável pela pesquisa e que segue na linha de estudo sobre a biodiversidade e a atividade antiofídica.

Procedimento de coleta: No endereço eletrônico, os participantes serão esclarecidos sobre o tema, os objetivos e os métodos da pesquisa, da mesma forma que será apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao convidado, que após ler, concordar com os termos e decidir participar da pesquisa, será direcionado para preencher o formulário com as questões formuladas com linguagem clara e acessível;

Estratégia de análise: Os dados serão tabulados em planilhas Excel (2007) e os resultados serão apresentados em percentuais simples em figuras e tabelas. A tabela com dados será submetida a tratamento de análise estatística descritiva com técnicas inferenciais e pelo teste do Qui-quadrado de Pearson, com nível de significância de $p < 0,05$ utilizando o programa Statistical Package For Social Sciences (SPSS), versão 22.0.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Levantar o conhecimento existente na comunidade de usuários e profissionais do SUS sobre os conhecimentos com plantas medicinais para tratar dos efeitos produzidos por de acidentes com

Endereço: 405 SUL AVENIDA LO 9, s/n - lote 11, 2 piso.

Bairro: PLANO DIRETOR SUL **CEP:** 77.015-611

UF: TO **Município:** PALMAS

Telefone: (63)3218-5248 **E-mail:** cepfesp.palmasto@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.183.827

serpentes na região de Palmas-TO.

Objetivos Específicos:

- Verificar o conhecimento dentre a comunidade profissional e usuários do SUS, sobre as opções da flora regional que são associadas às atividades antiofídicas;
- Averiguar se há emprego de recursos naturais, pelos profissionais ou usuários do SUS, nos acidentes ocorridos com serpentes;
- Obter evidências sobre o modo de utilização da flora medicinal tradicional nos acidentes com serpentes notificados/tratados;
- Levantar informações para pesquisas etnofarmacológicas e monitoramento sanitário sobre o patrimônio genético vegetal do Cerrado Tocantinense, considerando os efeitos medicinais e valores culturais associados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no projeto de pesquisa, serão pesquisados saberes de substâncias utilizadas no tratamento para acidentes com serpentes peçonhentas, de conhecimento popular, sendo a pesquisa realizada entre profissionais da saúde e usuários do SUS. A Resolução 466/2012 informa que, com relação aos aspectos éticos envolvendo seres humanos devem ter relevância social e que considere interesse dos envolvidos, que assegurem aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa, o que de fato, parece trazer benefícios aos usuários, direta ou indiretamente.

Recomenda-se comunicar às autoridades competentes, bem como aos órgãos legitimados pelo Controle Social, e participantes da pesquisa, sobre os resultados e/ou achados desta, sempre que puderem contribuir para a melhoria das condições de vida da coletividade (Res. 466/12 III-m).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância social e científica, pois buscará compreender os usos de terapias de conhecimento popular para acidentes ofídicos no município de Palmas-TO.

Ademais, tem pretensão de melhorias no atendimento ao usuário do SUS nesse sentido aprimorando terapêuticas e difundindo informações a respeito.

O protocolo, em geral, apresenta de modo organizado. Como se trata de um projeto de

Endereço: 405 SUL AVENIDA LO 9, s/n - lote 11, 2 piso.

Bairro: PLANO DIRETOR SUL

CEP: 77.015-611

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3218-5248

E-mail: cepfesp.palmasto@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.183.827

pesquisa apresentado em programa de doutorado entende-se que o protocolo atende a Resolução 466/12 estando adequado para ser desenvolvido, necessitando de algumas adequações que, embora não comprometam o projeto, sugerimos que informações sejam adicionadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto; Declaração do Pesquisador Responsável; Orçamento Financeiro; Cronograma; Documento da Instituição Campo Autorizando o estudo: Fundação Escola de Saúde Pública (assinado e carimbado); Projeto de Pesquisa, estão de acordo com as normas da 466/12 e Norma operacional 01. Os currículos dos pesquisadores atendem à exigência da pesquisa.

TCLE- inclui informações quanto à justificativa, os objetivos e os procedimentos, explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento; garantia de manutenção do sigilo e da privacidade; garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do TCLE; explicita a garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes; explicita a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. O TCLE apresenta-se com linguagem clara e acessível e informa que o participante receberá uma via do mesmo no email informado.

Recomendações:

Recomenda-se que seja consultado o decreto 8.772 de 11/05/2016 que regulamenta a Lei 13.123 de 20/05/2015 que convencionou a biodiversidade genética vegetal, e, caso necessário, realizar ajustes no projeto. Toda e qualquer alteração no projeto deve ser informada ao CEP.

Conforme item XI (DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL) na Resolução CONEP 466/12, destaca-se aqui apenas como lembrete:

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e/ou finais;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos

Endereço: 405 SUL AVENIDA LO 9, s/n - lote 11, 2º piso.

Bairro: PLANO DIRETOR SUL

CEP: 77.015-611

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3218-5248

E-mail: cepfesp.palmas@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.183.827

pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugerimos ajustes em riscos e benefícios, conforme solicitados nos tópicos "Avaliação dos Riscos e Benefícios" conforme normas do CEP/CONEP. Contudo, o projeto mostra-se pertinente e importante para a comunidade técnico-científica e para futuras pesquisas e implementações de melhorias de serviços oferecidos à população, não havendo pendências impeditivas para a execução do mesmo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto denominado "LEVANTAMENTO DE SABERES SOBRE A ATIVIDADE ANTIOFÍDICA DA MEDICINA TRADICIONAL NA COMUNIDADE DO SUS DE PALMAS-TO" aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas, Tocantins, Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1281697.pdf	23/02/2019 19:02:19		Aceito
Folha de Rosto	Capadoprojeto.pdf	23/02/2019 19:01:56	MARCIO TREVISAN	Aceito
Parecer Anterior	ParecerCAPP.pdf	22/02/2019 14:48:43	MARCIO TREVISAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Pagina_de_rosto.pdf	22/02/2019 14:44:36	MARCIO TREVISAN	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_responsabilidade_do_pesquisador.pdf	21/02/2019 11:15:27	MARCIO TREVISAN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_declaracao_da_instituicao.pdf	21/02/2019 11:14:10	MARCIO TREVISAN	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	21/02/2019 11:13:52	MARCIO TREVISAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento.pdf	21/02/2019 10:58:20	MARCIO TREVISAN	Aceito

Endereço: 405 SUL AVENIDA LO 9, s/n - lote 11, 2 piso.

Bairro: PLANO DIRETOR SUL

CEP: 77.015-611

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3218-5248

E-mail: cepfesp.palmasto@gmail.com

FUNDAÇÃO ESCOLA DE
SAÚDE PÚBLICA DE PALMAS -



Continuação do Parecer: 3.183.827

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	21/02/2019 10:55:52	MARCIO TREVISAN	Aceito
---	------------------------	------------------------	-----------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PALMAS, 06 de Março de 2019

Assinado por:

**Eliane Patricia Lino Pereira Franchi
(Coordenador(a))**

Endereço: 405 SUL AVENIDA LO 9, s/n - lote 11, 2 piso.

Bairro: PLANO DIRETOR SUL

CEP: 77.015-611

UF: TO

Município: PALMAS

Telefone: (63)3218-5248

E-mail: cepfesp.palmasto@gmail.com

ANEXO 7 FICHA DE DEPOSITO DE EXSICATA NO HERBÁRIO DA
UNIVERSIDADE DO TOCANTINS - CAMPO DE PORTO NACIONAL



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS - UFT
CAMPUS DE PORTO NACIONAL
HERBÁRIO HTO

HTO 12150

Família: PHYTOLACCACEAE

Espécie: *Petiveria alliacea* L.

Determinador/data:

Nome Popular: erva-guiné, erva-tipí, rabo-de-gambá, erva-de-amansa-senhor, mucura-caá, erva-pipi, tipí, teté, erva-de-alho.

Habitat:

Localidade: Brasil – Tocantins – Palmas - zona rural, na rodovia TO-050, aproximadamente no quilômetro 17, seguindo na estrada que vai para a área denominada São João. 10°02'38"S; 48°17'32"W. 238 m.

Coletor: Márcio Trevisan

Data: 18/VIII/2020

Observações: A planta faz parte do projeto de doutorado realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciência do Ambiente intitulado “Estudo da *Annona crassiflora* e da *Petiveria alliacea* frente aos efeitos do veneno da *Bothrops moojeni*”. A pesquisa é executada pelo aluno Márcio Trevisan e sob a orientação do professor Dr. Márcio Galdino dos Santos e da professora Dra. Carla Simone Seibert.

ANEXO 8 FOTOS



Foto 1: Representação da transferência das serpentes capturadas.



Foto 2: Exemplo de serpente *Bothrops moojeni* capturada.

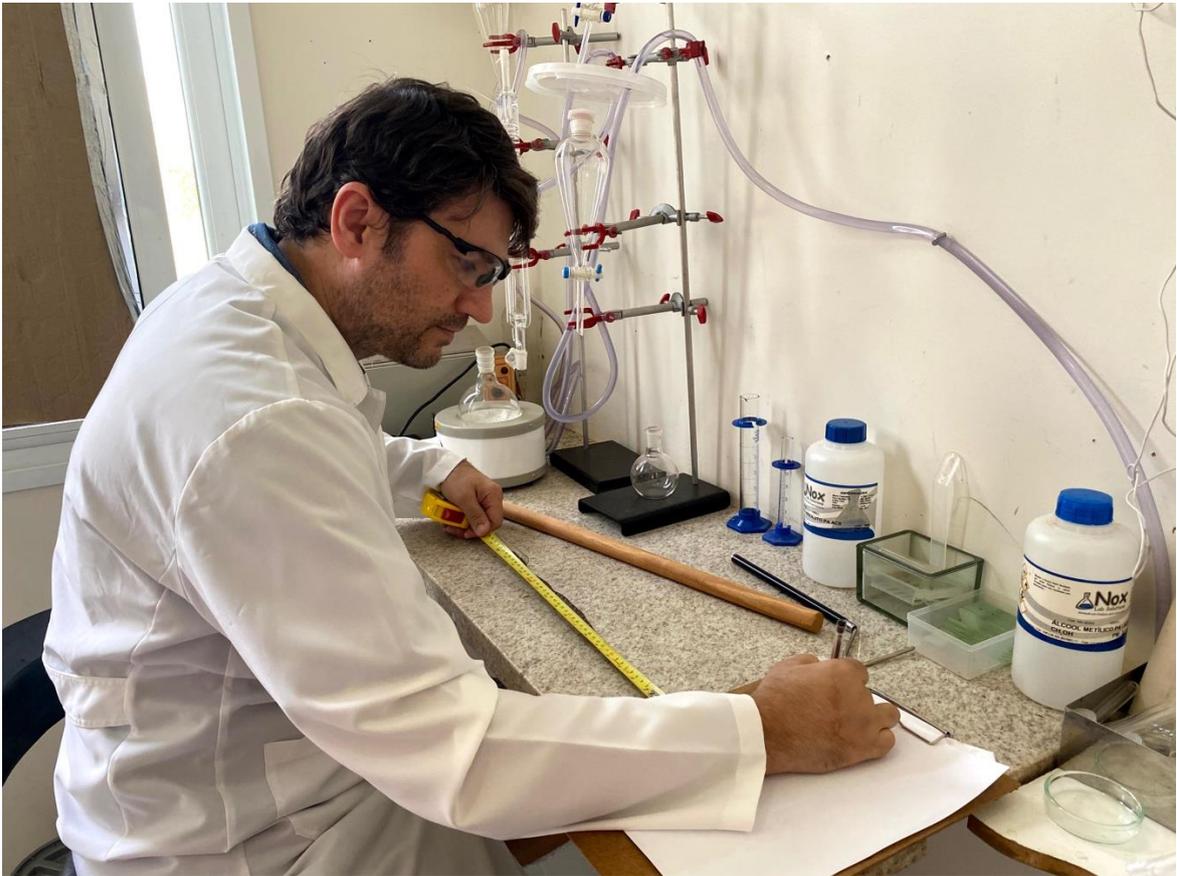


Foto 3: Representação da anotação dos dados dos animais capturados.



Foto 4: Representação da medida das serpentes capturadas para o estudo.



Foto 5: Representação da *Petiveria alliacea* L.



Foto 6: João Mendes, ajudante nas expedições para captura das serpentes.



Foto 7: Detalhe no procedimento de gavagem.

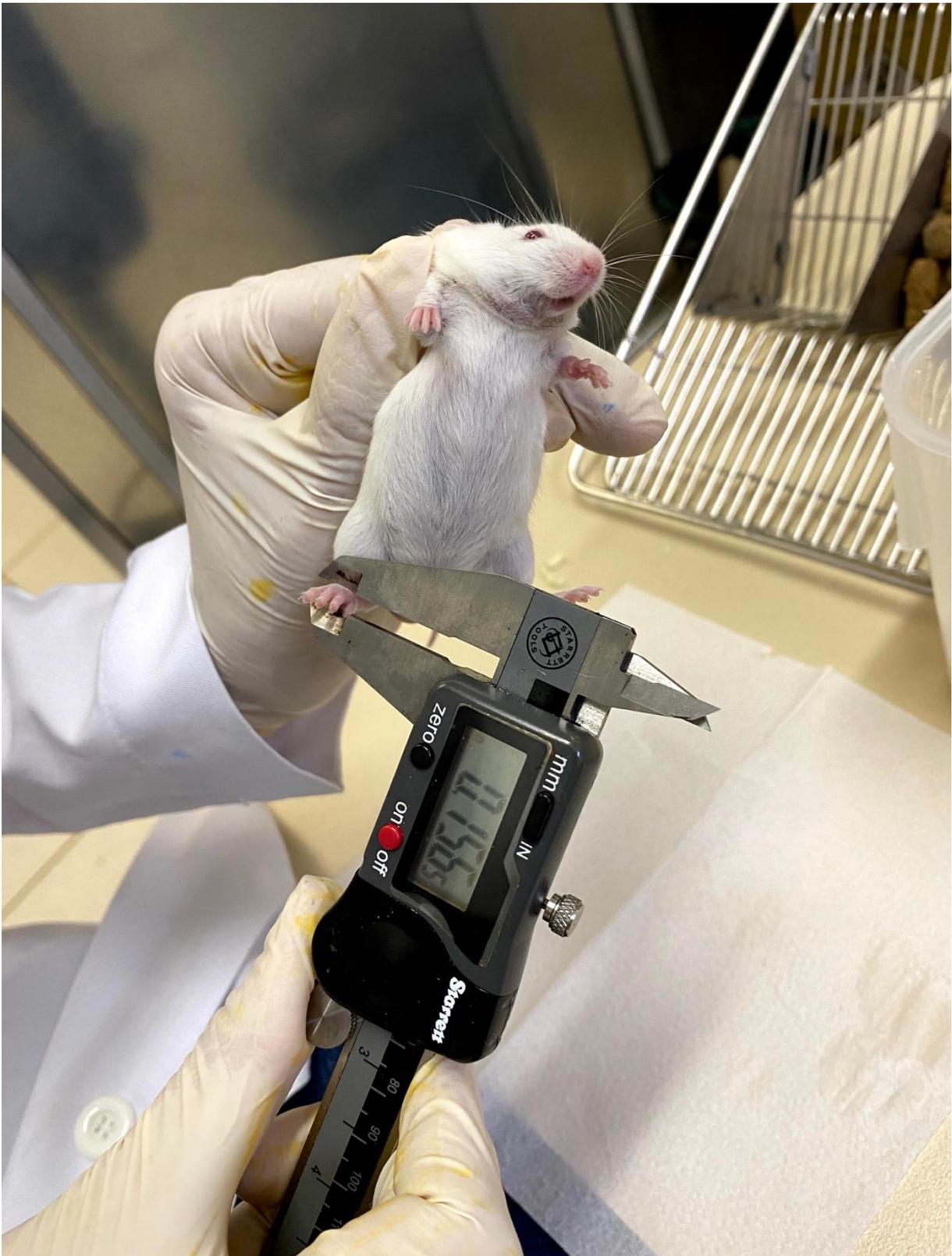


Foto 8: Detalhe no procedimento de medida do edema na pata do camundongo.

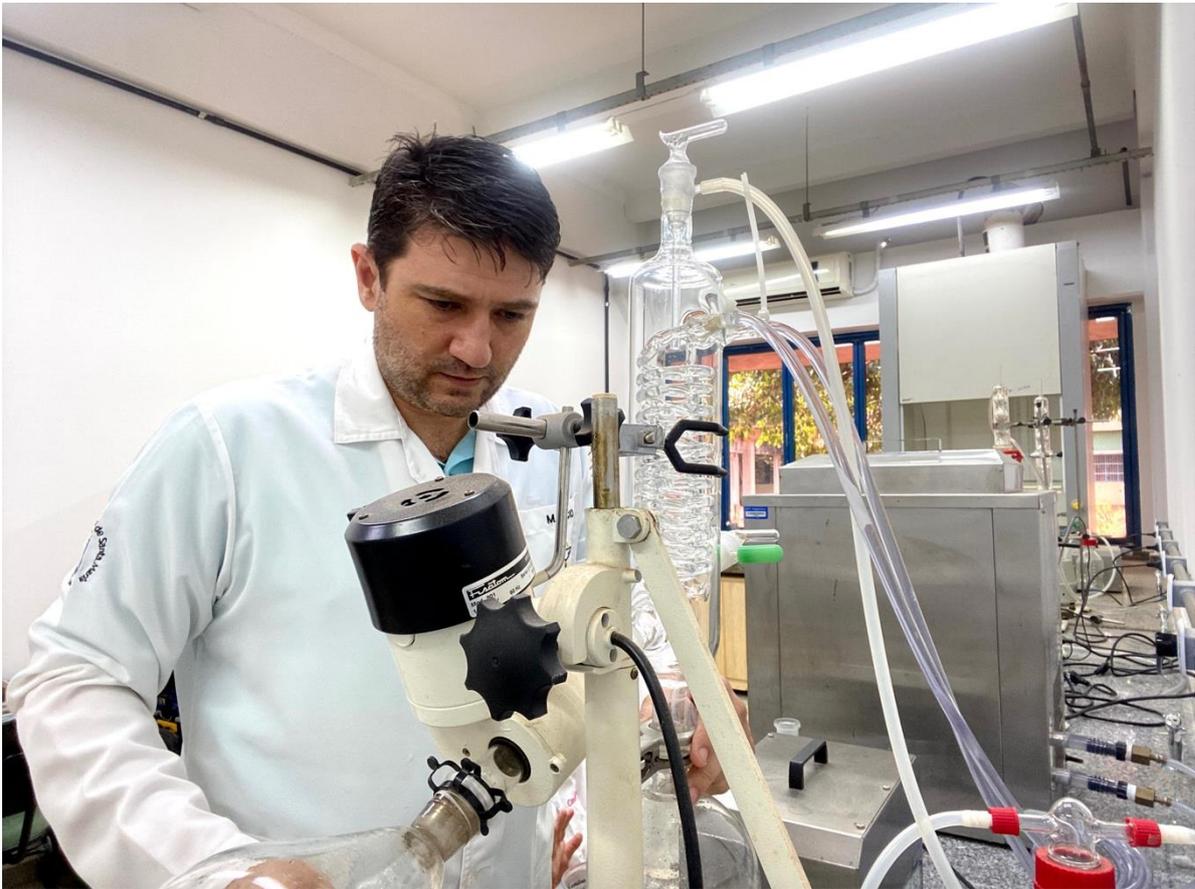


Foto 9: Detalhe do equipamento de evaporação para concentração do extrato em teste.



Foto 10: Complexo construído para avaliação do deslocamento das serpentes.



Foto 11: Detalhe do compartimento lateral do complexo construído para avaliação do deslocamento das serpentes.



Foto 12: Detalhe do compartimento lateral do complexo construído para avaliação do deslocamento das serpentes.



Foto 13: Detalhe do compartimento lateral do complexo construído para avaliação do deslocamento das serpentes.



Foto 14: Equipe no laboratório, eu a professora Carla, colegas Deize, Ítalo, Milenna e Patrícia.



Foto 15: As minhas assessoras de laboratório, Laís e Camila.