



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE  
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA  
(ILACVN)**

**BIOTECNOLOGIA**

**POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO EM TOXINAS DE PEIXES PEÇONHENTOS NO  
BRASIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ENTRE 2000-2022**

**FELIPE JUSTINIANO PINTO**

Foz do Iguaçu  
2022



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS  
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)**

**BIOTECNOLOGIA**

**POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO EM TOXINAS DE PEIXES PEÇONHENTOS NO  
BRASIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ENTRE 2000-2022**

**FELIPE JUSTINIANO PINTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dra. Caroline da Costa Silva Gonçalves

Foz do Iguaçu  
2022

FELIPE JUSTINIANO PINTO

**POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO EM TOXINAS DE PEIXES PEÇONHENTOS NO  
BRASIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ENTRE 2000-2022**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof. Dra. Caroline da Costa Silva Gonçalves  
UNILA

---

Prof. Dra. Letícia Priscilla Arantes  
UNILA

---

Prof. Dra. Mônica Valdyrce dos Anjos Lopes Ferreira  
Instituto Butantan

---

Prof. Dr. João Gabriel dos Santos da Rosa  
Escola Superior do Instituto Butantan

Foz do Iguaçu, 28 de Julho de 2022.

## TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo do autor(a): FELIPE JUSTINIANO PINTO

Curso: BIOTECNOLOGIA

	Tipo de Documento
( X ) graduação	(.....) artigo
(.....) especialização	( X ) trabalho de conclusão de curso
(.....) mestrado	(.....) monografia
(.....) doutorado	(.....) dissertação
	(.....) tese
	(.....) CD/DVD – obras audiovisuais
	(.....)

Título do trabalho acadêmico: POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO EM TOXINAS DE PEIXES PEÇONHENTOS NO BRASIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ENTRE 2000-2022

Nome do orientador(a): CAROLINE DA COSTA SILVA GONÇALVES

Data da Defesa: 28/07/2022

### Licença não-exclusiva de Distribuição

O referido autor(a):

a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração Latino-Americana os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento entregue.

Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a Biblioteca Latino-Americana – BIUNILA a disponibilizar a obra gratuitamente e de acordo com a licença pública *Creative Commons Licença 3.0 Unported*.

Foz do Iguaçu, 28 de Julho de 2022.



Assinatura do Responsável

Dedico este trabalho a Fábio Justiniano Pinto (*in memoriam*), Analice Bragaia Pinto e Gustavo Justiniano Pinto.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a minha família por todo apoio no decorrer de toda minha vida, tanto no âmbito pessoal quanto profissional, sem vocês nada do que conquistei até hoje seria possível.

Agradeço infinitamente ao meu pai, Fábio Justiniano Pinto (*in memoriam*) por sempre ter me apoiado e acreditado nos meus sonhos, sem você nada do que conquistei até hoje seria possível. Acredito que de alguma forma você continuará presente na minha vida, comemorando comigo cada uma das minhas conquistas. Sempre serei grato por tudo que você fez por mim, à você dedico este trabalho, te amo e continuarei te amando para sempre!

A minha mãe, Analice Bragaia Pinto, que sempre esteve comigo, por também acreditar nos meus sonhos e me proporcionar a oportunidade de realizá-los, sem você nada disso teria sido possível, você sempre será o meu grande exemplo, obrigado por tudo, te amo demais!

Ao meu irmão, Gustavo Justiniano Pinto, por estar sempre me apoiando, me auxiliando e me fortalecendo nos momentos difíceis e pela sua amizade, ter você na minha vida me faz muito mais feliz, todos os dias, te amo muito!

Agradeço ainda aos demais familiares, em especial a minha prima Caroline Bragaia Correia, às minhas avós Célia Maria Moura Bragaia e Maria Pereira dos Santos Pinto, aos meus avós (*in memoriam*) Orlando Bragaia e Waldelino Justiniano Pinto, a minha prima Rosa Maria Zuim e ao meu cachorrinho Lucky.

A minha orientadora Dra. Caroline da Costa Silva Gonçalves, por ter me auxiliado desde o início da graduação, promovendo meu amadurecimento científico, também agradeço pela sua amizade, parceria e confiança, levarei para sempre seus ensinamentos!

Às minhas orientadoras de estágio do Instituto Butantan, Dra. Carla Lima e Dra. Mônica Lopes-Ferreira, com vocês pude aprimorar muito meus conhecimentos, além de criar uma nova paixão pelo universo dos peixes peçonhentos.

A Dra. Letícia Priscilla Arantes, por ter aceitado participar da banca examinadora, com você pude conhecer e me encantar pela área de toxicologia.

Ao Dr. João Gabriel Rosa pelo aceite em compor a banca examinadora e por toda parceria durante meu estágio curricular na Plataforma Zebrafish.

A todos meus professores do curso de Biotecnologia da UNILA, por todo

esforço, orientação e amizade.

A minha grande amiga de todas as horas, Ana Letícia Fernandes, por todo seu apoio, amizade, companheirismo, não só na minha vida acadêmica, mas principalmente na pessoal, graças a você os momentos difíceis se tornaram mais fáceis, obrigado por estar presente na minha vida, amo você!

Aos meus grandes amigos e companheiros de apartamento Anderson Alievi e Samuel Chagas, pela amizade, parceria e por todo apoio. Levarei vocês sempre comigo!

As minhas amigas Natália Saccomori e Giovana Zanette e aos meus amigos David Santiago Marsiglia, Mateus dos Santos e Giulio Braatz, pela amizade e pelos grandes momentos de descontração.

Aos meus amigos do estágio João Feitoza, Guilherme Leão, Lorena Aguiar e Thauany Barbase e funcionários da Plataforma Zebrafish Aline Ingrid, Viviane da Cunha, Jefferson Bernardo, Wilton Souza pela amizade, parceria e apoio.

A todos meus amigos da LiNAbiotec, espalhados por todo o Brasil, por além da amizade estarem juntos comigo na luta por uma Biotecnologia Unida, Forte e Atuante!

Agradeço a UNILA por todos os momentos incríveis que vivenciei nesta universidade, que ficarão guardados para sempre no meu coração.

Ao Instituto Butantan e a Plataforma Zebrafish, pela oportunidade de realizar meu estágio obrigatório num ambiente de excelência acadêmica.

As agências de fomento, Fundação Araucária e CNPq, pelo apoio financeiro em meus projetos de Iniciação Científica.

*“Rir é um ato de resistência”*

***Paulo Gustavo***



PINTO, Felipe Justiniano. **POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO EM TOXINAS DE PEIXES PEÇONHENTOS NO BRASIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ENTRE 2000-2022.** 2022. 112 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biotecnologia) – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2022.

## RESUMO

As toxinas presentes na peçonha e no veneno de animais peçonhentos, como serpentes, escorpiões, aranhas e peixes, possuem componentes bioquímicos biologicamente ativos, o estudo dessas toxinas vem crescendo no decorrer dos últimos anos, as mesmas são reconhecidas atualmente como as principais fontes de moléculas bioativas. Existem mais de 2.000 espécies de peixes que apresentam toxinas, número esse superior ao encontrado na combinação de todos os animais terrestres. Dessa maneira este trabalho teve por objetivo o mapeamento de espécies de peixes peçonhentos presentes na biodiversidade brasileira, a fim de levantar as potenciais aplicações das toxinas contidas na peçonha, no veneno e no muco desses animais frente a aplicações biotecnológicas. O mercado mundial de biotecnologia azul está em amplo crescimento, cerca de 12,5% ao ano, neste contexto a utilização de peixes peçonhentos para obtenção de compostos bioativos se destaca e o Brasil tem um papel fundamental nessa progressão, uma vez que conta com a maior biodiversidade do planeta, respondendo por mais de 15% de todas as espécies vivas. Os peixes peçonhentos que concentram a maioria dos estudos na fauna brasileira são o *Scorpaena plumieri* (peixe-escorpião) e o *Thalassophryne nattereri* (peixe-sapo), as toxinas destes já são bem conhecidas, e do *T. nattereri* já se tem um peptídeo ativo patentado, o *TnP*, com potencial para utilização no tratamento da asma e da esclerose múltipla, descoberto em pesquisas realizadas no país. Ademais, 13 outras espécies foram relatadas nesta revisão bibliográfica com potencial para aplicação no segmento farmacêutico, sendo elas: *Pterois volitans*, *Potamotrygon motoro*, *Potamotrygon cf. henlei* (renomeada recentemente como *Potamotrygon rex*), *Potamotrygon falkneri*, *Potamotrygon gr. orbigny*, *Cathorops spixii*, *Paratrygon aiereba*, *Pseudoplatystoma fasciatum*, *Porichthys porosissimus*, *Acanthodoras spinosissimus*, *Potamotrygon cf. scobina*, *Dasyatis guttata* e *Pimelodus maculatus* com potenciais cardiovasculares, neuromusculares e citolíticos relatados em 58 principais estudos, entre os anos de 2000-2022.

**Palavras-chave:** peixes peçonhentos; compostos bioativos; toxinas; bioprospecção; biotecnologia.

PINTO, Felipe Justiniano. **POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO EM TOXINAS DE PEIXES PEÇONHENTOS NO BRASIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ENTRE 2000-2022.** 2022. 112 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biotecnologia) – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2022.

## RESUMEN

Las toxinas presentes en el veneno de animales ponzoñosos, como serpientes, escorpiones, arañas y peces, poseen componentes bioquímicos biológicamente activos. El estudio de estas toxinas ha crecido en los últimos años y actualmente se reconocen como las principales fuentes de moléculas bioactivas. Hay más de 2.000 especies de peces que presentan toxinas, un número superior a la combinación de todos los animales terrestres. Por lo tanto, este trabajo tuvo como objetivo el mapeo de especies de peces ponzoñosos presentes en la biodiversidad brasileña, con el fin de explorar las posibles aplicaciones de las toxinas contenidas en el veneno, la peçonha y el moco de estos animales en aplicaciones biotecnológicas. El mercado mundial de biotecnología azul está experimentando un amplio crecimiento, alrededor del 12,5% anualmente, y en este contexto, se destaca el uso de peces ponzoñosos para obtener compuestos bioactivos, y Brasil juega un papel fundamental en esta progresión, ya que cuenta con la mayor biodiversidad del planeta, representando más del 15% de todas las especies vivas. Los peces ponzoñosos que concentran la mayoría de los estudios en la fauna brasileña son el *Scorpaena plumieri* (pez escorpión) y el *Thalassophryne nattereri* (pez sapo). Las toxinas de estos ya son bien conocidas y del *T. nattereri* ya se ha patentado un péptido activo, el *TnP*, con potencial para su uso en el tratamiento del asma y la esclerosis múltiple, descubierto en investigaciones realizadas en el país. Además, se informaron otras 13 especies en esta revisión bibliográfica con potencial para su aplicación en el campo farmacéutico, entre ellas: *Pterois volitans*, *Potamotrygon motoro*, *Potamotrygon* cf. *henlei* (renombrada recientemente como *Potamotrygon rex*), *Potamotrygon falkneri*, *Potamotrygon* gr. *orbigny*, *Cathorops spixii*, *Paratrygon aiereba*, *Pseudoplatystoma fasciatum*, *Porichthys porosissimus*, *Acanthodoras spinosissimus*, *Potamotrygon* cf. *scobina*, *Dasyatis guttata* y *Pimelodus maculatus*, con potenciales efectos cardiovasculares, neuromusculares y citolíticos reportados en 58 estudios principales entre los años 2000 y 2022.

**Palabras clave:** pez venenoso; compuestos bioactivos; toxinas; bioprospección; biotecnología.

PINTO, Felipe Justiniano. **POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO EM TOXINAS DE PEIXES PEÇONHENTOS NO BRASIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ENTRE 2000-2022.** 2022. 112 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biotecnologia) – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2022.

### ABSTRACT

The toxins present in the venom of venomous animals, such as snakes, scorpions, spiders, and fish, possess biologically active biochemical components. The study of these toxins has been growing in recent years, and they are currently recognized as the main sources of bioactive molecules. There are over 2,000 species of fish that produce toxins, a number higher than that found in the combination of all terrestrial animals. Thus, this work aimed to map venomous fish species present in Brazilian biodiversity in order to identify the potential applications of the toxins contained in their venom, poison, and mucus for biotechnological purposes. The global blue biotechnology market is experiencing significant growth, around 12.5% annually, and in this context, the use of venomous fish for obtaining bioactive compounds stands out, with Brazil playing a key role in this progression, as it has the greatest biodiversity on the planet, accounting for over 15% of all living species. The venomous fish that have been the focus of most studies in the Brazilian fauna are *Scorpaena plumieri* (scorpionfish) and *Thalassophryne nattereri* (toadfish). The toxins from these species are already well-known, and a patented active peptide, *TnP*, with potential for use in the treatment of asthma and multiple sclerosis, has been discovered through research conducted in the country. Additionally, 13 other species were reported in this literature review with potential for application in the pharmaceutical segment, including *Pterois volitans*, *Potamotrygon motoro*, *Potamotrygon* cf. *henlei* (recently renamed *Potamotrygon rex*), *Potamotrygon falkneri*, *Potamotrygon* gr. *orbigny*, *Cathorops spixii*, *Paratrygon aiereba*, *Pseudoplatystoma fasciatum*, *Porichthys porosissimus*, *Acanthodoras spinosissimus*, *Potamotrygon* cf. *scobina*, *Dasyatis guttata*, and *Pimelodus maculatus*, with reported cardiovascular, neuromuscular, and cytolytic potentials in 58 major studies between 2000 and 2022.

**Key words:** venomous fish; bioactive compounds; toxins; bioprospecting; biotechnology.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Aparelhos inoculadores de peçonha em peixes peçonhentos.
- Figura 2** – Exemplo da liberação de toxinas devido à pressão mecânica sobre os peixes.
- Figura 3** – Padrão de coloração aposemática em *Grammistes sexlineatus*.
- Figura 4** – Relevância da bioprospecção para diversos setores.
- Figura 5** – Etapas de um processo de bioprospecção.
- Figura 6** – Evolução da regulamentação da bioprospecção no Brasil.
- Figura 7** – Fluxograma do cadastro de atividade de bioprospecção após Lei nº 13.123/2015 e Decreto nº8.772/2016.
- Figura 8** – Técnicas de bioprospecção.
- Figura 9** – Biodiversidade brasileira de espécies animais.
- Figura 10** – Produção acadêmica brasileira na área de biodiversidade.
- Figura 11** – Estudos da biodiversidade brasileira ao longo dos anos.
- Figura 12** – Comparação do número de proteínas bioativas de aranhas, escorpiões, serpentes e peixes no banco de dados *UniProtKB*.
- Figura 13** – O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.
- Figura 14** – Mecanismos de ação dos AMPs.
- Figura 15** – Componentes que afetam o sistema vascular.
- Figura 16** – Neurotransmissão colinérgica.
- Figura 17** – Contração e relaxamento de musculatura.
- Figura 18** – Lesões celulares pelo aumento de  $Ca^{2+}$  citosólico.
- Figura 19** – As diferentes fosfolipases.
- Figura 20** – Atividades relacionadas ao ácido araquidônico.
- Figura 21** – Rolamento de leucócitos, adesão e migração
- Figura 22** – Análise de proteínas em *S. plumieri*.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Compostos ativos encontrados em peixes.

**Tabela 2** – Atividades cardiovasculares em toxinas de peixes peçonhentos

**Tabela 3** – Atividades neuromusculares em toxinas de peixes peçonhentos

**Tabela 4** – Atividades citolíticas em toxinas de peixes peçonhentos

**Tabela 5** – Palavras-chave utilizadas nas bibliotecas virtuais

**Tabela 6** – Espécies de peixes peçonhentos e sua distribuição pelo Brasil

**Tabela 7** – Potencial biotecnológico em toxinas de peixes peçonhentos do Brasil

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1** – Fauna brasileira em números

**Gráfico 2** – Resultados apresentados pela busca das combinações de palavras-chave.

**Gráfico 3** – Comparação entre os estudos encontrados entre 2000-2022 entre arraias e outros peixes.

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – *Scorpaena plumieri* e sua distribuição
- Quadro 2** – *Thalassophryne nattereri* e sua distribuição
- Quadro 3** – *Pterois volitans* e sua distribuição
- Quadro 4** – *Potamotrygon motoro* e sua distribuição
- Quadro 5** – *Potamotrygon rex* e sua distribuição
- Quadro 6** – *Potamotrygon falkneri* e sua distribuição
- Quadro 7** – *Potamotrygon* gr. *orbignyi* e sua distribuição
- Quadro 8** – *Cathorops spixii* e sua distribuição
- Quadro 9** – *Paratrygon aiereba* e sua distribuição
- Quadro 10** – *Pseudoplatystoma fasciatum* e sua distribuição
- Quadro 11** – *Porichthys porosissimus* e sua distribuição
- Quadro 12** – *Acanthodoras spinosissimus* e sua distribuição
- Quadro 13** – *Potamotrygon* cf. *scobina* e sua distribuição
- Quadro 14** – *Dasyatis guttata* e sua distribuição
- Quadro 15** – *Pimelodus maculatus* e sua distribuição

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPs	Peptídeos Antimicrobianos
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
Ang IV	Angiotensina IV
Ang (1-7)	Angiotensina (1-7)
Ang (1-9)	Angiotensina (1-9)
a. C.	Antes de Cristo
BiotecMar	Rede Nacional de Pesquisa em Biotecnologia Marinha
CART	Transcritos Regulados por Cocaína e Anfetamina
CDB	Convenção sobre Diversidade Biológica
CGen	Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
d. C.	Depois de Cristo
Da	Dalton
DL <sub>50</sub>	Dose Letal Mediana
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide-1</i>
IC <sub>50</sub>	Concentração Inibitória Média
kDa	Quilodalton
MP	Medida Provisória
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
ONGs	Organizações Não Governamentais
ONU	Organização das Nações Unidas
PL	Projeto de Lei
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
PTMs	Modificações Pós-traducionais
PV-PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A <sub>2</sub> de <i>Pterois volitans</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-qPCR	Reação da Cadeia da Polimerase Quantitativa com Transcrição Reversa
SisGen	Sistema de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado



SFAV	<u><i>Synanceia trachynis</i></u> Stonefish Anti venom
SPB	Peçonha Bruta de <i>Scorpaena plumieri</i>
SpV	Peçonha de <i>Scorpaena plumieri</i>
SpSM	Muco de <i>Scorpaena plumieri</i>
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
qPCR	Reação da Cadeia da Polimerase Quantitativa

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	17
3 OBJETIVOS .....	54
4 METODOLOGIA .....	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	57
6 CONCLUSÃO .....	92
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	94

## 1 INTRODUÇÃO

Os venenos de animais peçonhentos, como serpentes, escorpiões, aranhas e peixes, possuem componentes bioquímicos biologicamente ativos, como por exemplo, poliaminas, peptídeos, aminoácidos, neurotransmissores e proteínas (XIE *et al.*, 2016; ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015). O estudo das toxinas de animais peçonhentos vem crescendo no decorrer dos últimos anos, tanto que estas são reconhecidas atualmente como as principais fontes de moléculas bioativas (GOKULALAKSHMI *et al.*, 2018).

O conhecimento científico acerca das toxinas encontradas em diferentes espécies animais é essencial para a seleção e utilização destes como fonte de moléculas bioativas para o desenvolvimento de novos fármacos e tratamento de vítimas de acidentes com os mesmos (MAGALHÃES, 2005). Portanto, é fundamental entender a origem dessas moléculas, sua relevância biológica e o desenvolvimento moldado pela evolução. Adicionalmente, devem-se levar em consideração as características genéticas e a composição química das toxinas (ZHANG, 2015).

SMITH; WHEELER (2006) descreveram que existem mais de 2.000 espécies marinhas que apresentam toxinas, número esse superior ao encontrado na combinação de todos os animais terrestres. Nesse contexto, o estudo das toxinas presentes em peixes peçonhentos se torna pertinente, pois são constituídos por um grande número de componentes biologicamente ativos que podem se ligar de forma seletiva e com grande afinidade a alvos biológicos diversos (ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015). Porém, apesar de todo potencial de bioprospecção de novos compostos a partir destas toxinas, as mesmas vêm sendo negligenciadas e pouco se sabe sobre a sua composição, tornando a pesquisa de novos compostos bioativos com esses animais indispensáveis (XIE *et al.*, 2017).

Os peixes de importância toxicológica são diferenciados em dois grupos, os peçonhentos e os venenosos, os primeiros possuem glândulas especializadas para produção de toxinas e um aparato inoculador, já os segundos trazem suas toxinas de vias metabólicas, podendo ser consequência de incorporações de venenos pela cadeia trófica, de plantas, algas e outros organismos (SANTOS, 2016).

Os estudos realizados até o momento investigando o veneno total ou fracionado de peixes, revelam atividades cardiovasculares, neuromusculares, citotóxicas,

inflamatórias e nociceptivas (ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015). Dos peixes escorpião (ordem Scorpaeniforme), por exemplo, foram identificadas toxinas como a stonustoxina, a verrucotoxina e a Sp-CTx, do niquim (ordem Batracoidiforme) foram exploradas as natterinas, uma nova família de toxinas com atividade de cininogenase (ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015).

O Brasil é o país com o maior biodiversidade do planeta, contando com mais de 3.000 espécies de peixes (CALIXTO, 2019), distribuídos em 8.500 km de costa de águas temperadas e tropicais, abrigando todas as famílias e gêneros de peixes peçonhentos, sendo os de maior destaque, devido ao número de acidentes: o niquim (*Thalassophryne nattereri*), bagres (*Cathrops spixii*), arraias (gênero *Potamotrygon*) e peixe-escorpião (*Scorpaena plumieri*) (PESQUISADORA, 2021; HADDAD JÚNIOR, 2003).

Em contradição, quando observamos o número de compostos bioativos derivados desta biodiversidade temos um grande desbalanço, dados obtidos por CAMPOS *et al.*, 2016 demonstram que os peixes representam apenas 1% dos resultados na busca por proteínas bioativas no banco de dados *UniProtKB*. Apontando para a existência de uma infinidade de compostos bioativos de toxinas de peixes a serem descobertas e investigadas (CALIXTO, 2019; ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015; CIPOLARI; NETO; CONCEIÇÃO, 2020).

Desta maneira, esta revisão da literatura tem por objetivo trazer um levantamento dos principais compostos bioativos encontrados no veneno e na peçonha de peixes, além de destacar as principais espécies, encontradas no Brasil, utilizadas na pesquisa e o potencial destas para a bioprospecção de novos compostos para uso farmacêutico.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 PEIXES PEÇONHENTOS

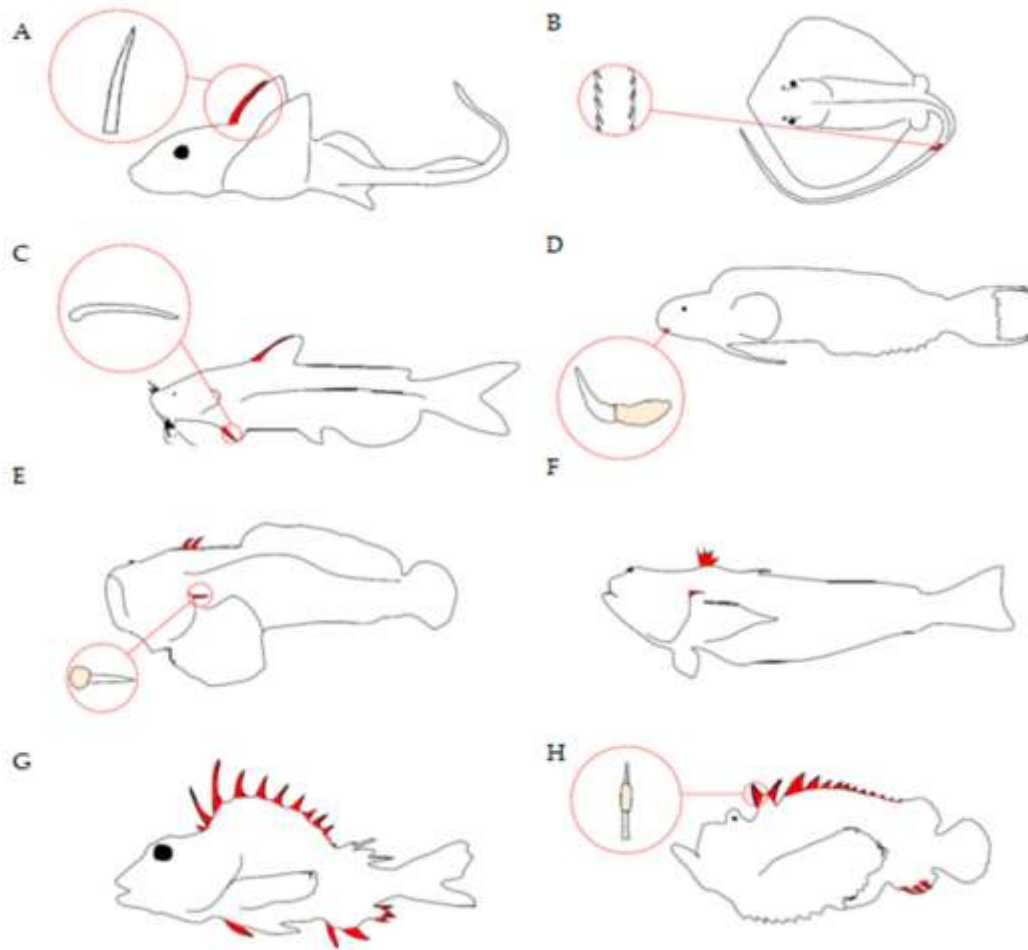
Os peixes, em geral, são vertebrados aquáticos que possuem brânquias, corpo sustentado por um esqueleto interno cartilaginoso ou ósseo, podendo possuir apêndices na forma de nadadeiras. Respiram pelas brânquias, locomovem-se por natação, são ectotérmicos e possuem simetria lateral (exceto os linguados) (BEMVENUTI; FISCHER, 2010).

A maioria dos peixes peçonhentos são não-migratórios e possuem natação lenta, vivem em um *habitat* que lhes confira proteção como dentro ou ao redor de rochas, corais, leitos de algas, ou passam muito tempo enterrados na areia. A maioria das espécies usa seu aparelho de peçonha como forma de proteção contra outros peixes (RUSSEL, 1965).

Os peixes peçonhentos vão desde os cartilagosos primitivos, como as arraias, até os peixes ósseos mais avançados, como os peixes-pedra e possuem glândulas cutâneas que são especializadas na produção de toxinas (CHURCH; HODGSON, 2002). As glândulas são conectadas a aparelhos inoculadores, como os ferrões, dentes e acúleos, que podem ser encontrados em diferentes áreas do corpo destes animais, como dorsal, peitoral, pélvica, anal e caudal (SOLIANI, 2008; BEMVENUTI; FISCHER, 2010; CHURCH; HODGSON, 2002).

A Figura 1 exemplifica a morfologia e dá destaque aos aparelhos inoculadores de diversos peixes, sendo: (A) espinho dorsal serrilhado de chimaera, (B) espinho caudal serrilhado de arraias, (C) espinho peitoral serrilhado de bagres, (D) dente canino de *fangblenny*, (E) espinhos dorsais e operculares de peixe-sapo, (F) espinhos dorsais e operculares *weeverfish*, (G) espinhos dorsais, peitorais e pélvicos de *gurnard perch* e (H) espinhos dorsais e anais em peixe-pedra (HARRIS; JENNER, 2019).

**Figura 1** – Aparelhos inoculadores de peçonha em peixes peçonhentos.



Fonte: HARRIS; JENNER, 2019.

Os espinhos podem conter um sulco anterolateral, permitindo que as toxinas se movam da base até sua ponta de forma hipodérmica e entre no alvo através da ferida gerada (HARRIS; JENNER, 2019).

Apesar de diferenças morfológicas, a grande maioria dos envenenamentos ocorre após uma pressão mecânica sobre o peixe, ao pisá-lo ou tocá-lo, por exemplo. A grande diferença ocorre na injeção do veneno, o *T. nattereri* é o único peixe relatado com um espinho canaliculado (agulha), enquanto os outros têm o veneno revestindo o tecido do espinho (Figura 2) (LOPES-FERREIRA *et al.*, 2014; HADDAD JÚNIOR *et al.*, 2003; GOMES, 2009).

**Figura 2** – Exemplo da liberação de toxinas devido à pressão mecânica sobre os peixes.



Fonte:O autor, 2022.

Além da peçonha, muitos peixes possuem toxinas na forma de muco em sua pele, que também podem ser decorrentes dos processos evolutivos contra a predação por outros animais ou microrganismos (BORDON *et al.*, 2020; LOESGEN, 2019; COELHO, 2005). O muco da epiderme dos peixes (ictiocrinotoxinas) serve como barreira física e química contra microrganismos e parasitas, sendo que em peixes que possuem poucas escamas a quantidade de muco é maior, compensando a pouca ou inexistente barreira mecânica (RAMOS, 2009; CHURCH; HODGSON, 2002; CHO *et al.*, 2002).

Muitos dos peixes peçonhentos possuem padrões de coloração aposemática (Figura 3), isto é, cores ou padrões de pigmentação que servem de alerta para possíveis predadores e que indicam que um determinado animal pode possuir componentes danosos. O padrão de coloração aposemática evoluiu convergentemente com a produção de toxinas em peixes, como é o caso de várias espécies de bagres que exibem bandas de coloração que servem de alerta ou camuflagem (HARRIS; JENNER, 2019).

**Figura 3** – Padrão de coloração aposemática em *Grammistes sexlineatus*.



Fonte: *Grammistes sexlineatus*, 2022.

Existem relatos de graves acidentes no Brasil com peixes peçonhentos, em pescadores e banhistas. O número de casos registrados de acidentes é de centenas por ano, porém, podem estar subnotificados (Haddad Jr *et al.*, 2003), uma vez que não há a obrigação do registro de acidentes por peixes peçonhentos no SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação) do Ministério da Saúde.

## 2.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS EM TOXINAS DE PEIXES

Toxinas encontradas na peçonha e no muco de peixes desencadeiam ações cardiovasculares, hemolíticas, inflamatórias, tóxicas e letais, decorrentes da presença de enzimas, proteínas, peptídeos e amins biogênicas (LEMOS, 2013). Os peptídeos (<10 aminoácidos) ou polipeptídeos (>10 aminoácidos), por exemplo, podem atuar como hormônios, fatores liberadores de hormônios, neurotransmissores, toxinas, antibióticos naturais, substratos de proteases e imunomoduladores (BARREIROS; BARREIROS, 2012).

As manifestações clínicas locais e sistêmicas do contato do ser humano com toxinas de peixes incluem sintomas como: dor intensa e irradiada, edema, eritema, náuseas, vômitos, febre, agitação, mal-estar, sudorese, diarreia, taquicardia, arritmias e hipotensão arterial (HADDAD JÚNIOR., 2008).



Essas características, que são semelhantes às observadas em acidentes com serpentes e aracnídeos, despertam o interesse nas pesquisas de bioprospecção, especialmente porque muitos fármacos já foram desenvolvidos a partir de toxinas encontradas nesses animais, como o Capoten<sup>®</sup>, Integrilin<sup>®</sup>, Aggrastat<sup>®</sup>, entre outros (BADARI, 2021).

Os metabólitos secundários não são essenciais para o crescimento de organismos, em contraposição aos primários (proteínas, carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos), porém apresentam funções ecológicas e conferem vantagens adaptativas aos mesmos (comunicação interespecie e com o ambiente, defesa, predação, etc.) (SILVA; REIS; MACEDO, 2020).

Os metabólitos secundários, são formados a partir dos primários em fases específicas do crescimento, a biossíntese destes se dá a partir de moléculas precursoras derivadas principalmente da acetilcoenzima A e ácido mevalônico. Devido às transformações metabólicas, os metabólitos secundários são considerados expressões de individualidade de cada espécie (SILVA; REIS; MACEDO, 2020).

Pesquisas envolvendo peixes demonstraram a presença de uma vasta fonte de substâncias com interesse farmacológico, como apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1** – Compostos ativos encontrados em peixes

<b>Espécie</b>	<b>Composto bioativo</b>	<b>Atividade</b>
<i>Pardachirus marmoratus</i>	Pardaxina	Antimicrobiana, hemolítica e antitumoral
<i>Pleuronectes americanus</i>	Pleurocidinas	Antimicrobiana
<i>Grammistes sexlineatus</i>	Grammistina	Antibacteriana (bactérias Gram-positivas e Gram-negativas), hemolítica e ictiotóxica
<i>Pogonoperca punctata</i>	Grammistina	Antibacteriana, hemolítica e ictiotóxica
<i>Dicentrarchus labrax</i>	Dicentracinas	Antimicrobiana
<i>Morone saxatilis</i>	Piscidinas, Proteínas semelhantes a histonas (HLPs)	Antimicrobiana e hemolítica
<i>Morone chrysops</i>	Piscidinas, HLPs	Antimicrobiana e hemolítica

<i>Chrysophrys major</i>	Crisofisinas	Antibacteriana
<i>Ictalurus punctatus</i>	HLPs, Peptídeos homólogos à cadeia $\beta$ da hemoglobina (Hb $\beta$ )	Antibacteriana
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	HLPs	Antibacteriana
<i>Potamotrygon gr orbignyi</i>	Orpotrin, Porflan	Pró-inflamatórias, vasoconstritoras
<i>Parasilurus asotus</i>	Parasina I	Antimicrobiana
<i>Pelteobagrus fulvidraco</i>	Pelteobagrina	Antimicrobiana
<i>Rachycentron canadum</i>	PX-5, PN-5	Anti-hipertensiva

Fonte: Elaborada pelo autor com base em CIPOLARI; NETO; CONCEIÇÃO, 2020; JÚNIOR *et al.*, 2020; WANG, 2021.

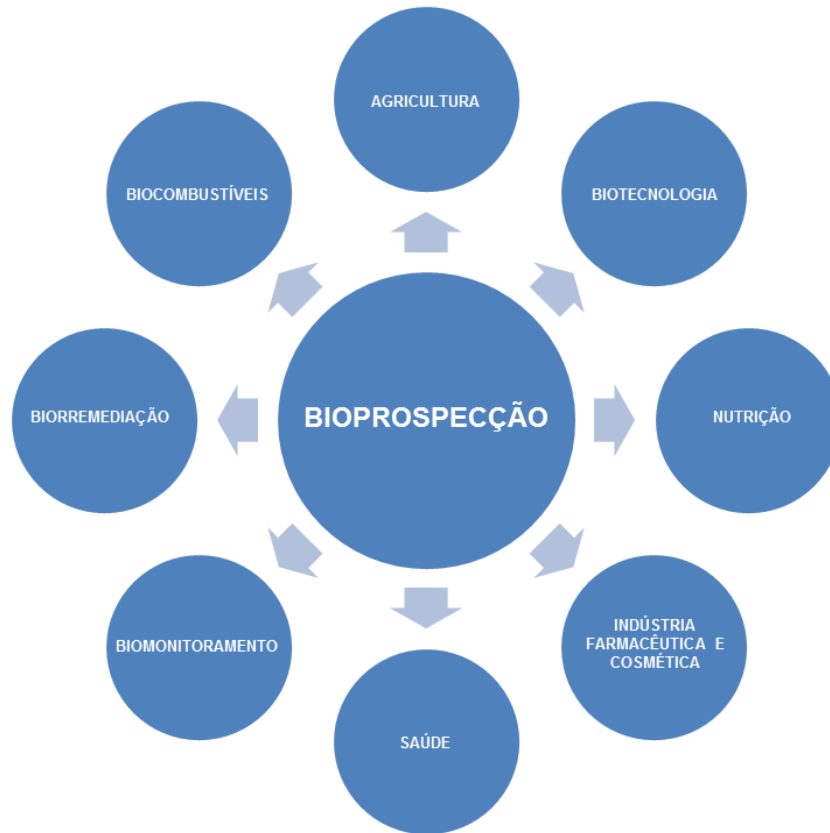
Além das espécies apresentadas na Tabela 1, outras espécies de peixes também apresentam metabólitos secundários com atividades de interesse farmacológico, porém ainda carecem de mais estudos para o entendimento de seus componentes bioativos. É o caso de algumas espécies de bagres como o *Plotosus lineatus*, que possui toxinas em sua peçonha com atividades antitumorais (RAMOS, 2009).

## 2.3 BIOPROSPECÇÃO

O uso de produtos oriundos de fontes naturais para o mercado, principalmente o farmacêutico, é de extrema importância, já que estes são as principais fontes de moléculas bioativas, e possuem papel fundamental para a descoberta e desenvolvimento de novas terapias (FELÍCIO; OLIVEIRA; DEBONSI, 2012; GALENDI, 2022).

A bioprospecção foi definida em 1993 por REID e colaboradores, como sendo a busca por materiais biológicos na biodiversidade com a finalidade de adquirir recursos genéticos e substâncias bioquímicas para obtenção de benefícios advindos do seu uso. Trata-se de um dos pilares da biotecnologia e pode ser utilizada para a descoberta de diversos tipos de produtos, sejam eles medicamentos, biocatalisadores, biocombustíveis, entre outros, como apresentado na Figura 4 (AZEVEDO, 2003; ENRÍQUEZ, 2005; PALMA; PALMA, 2012; GALENDI, 2022).

**Figura 4** – Relevância da bioprospecção para diversos setores.



Fonte: O autor, 2022.

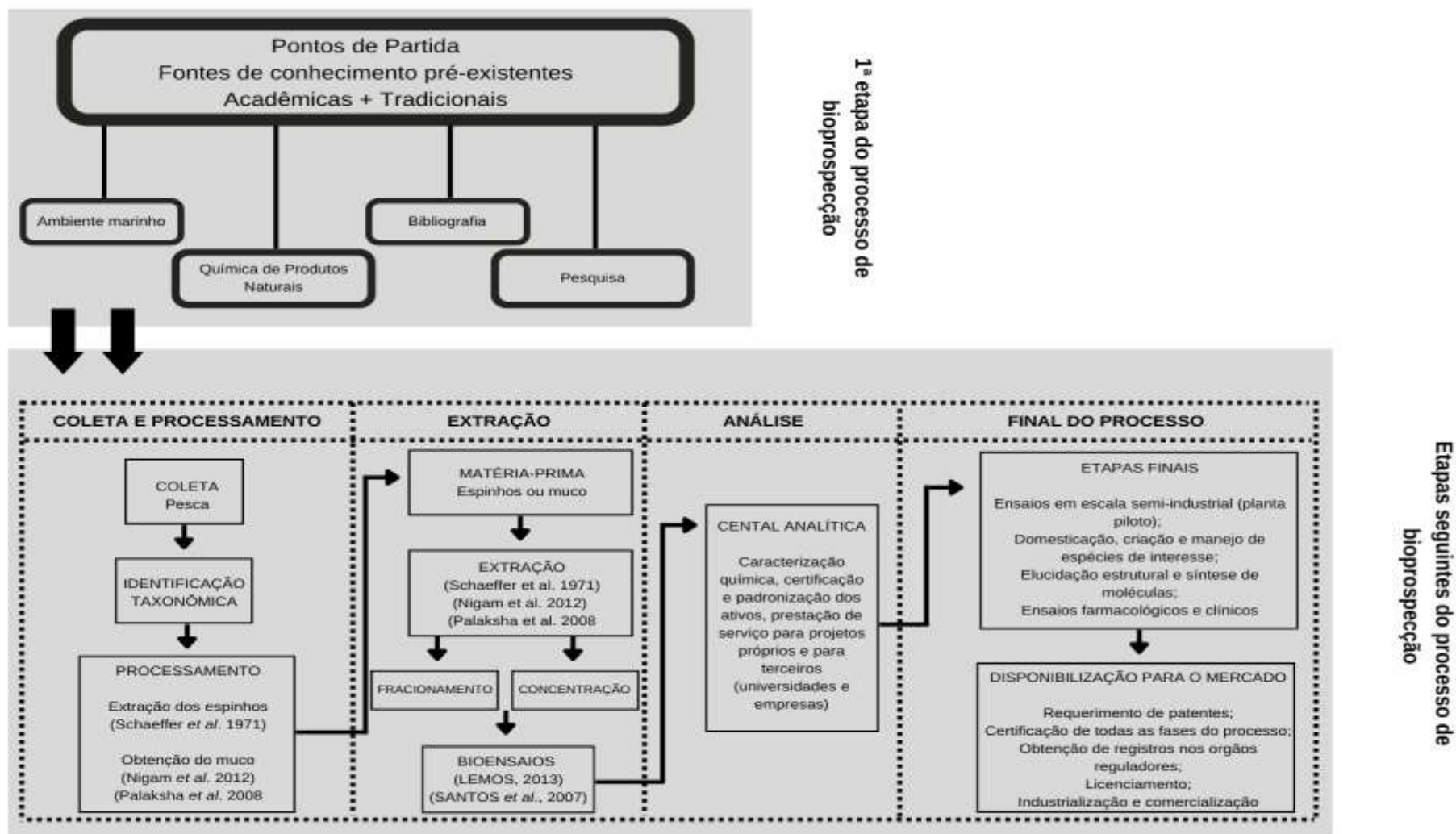
A bioprospecção é a atividade mais antiga realizada pelo homem, que desde os primórdios utiliza os recursos naturais para sua sobrevivência. A definição do termo ocorrida em 1993 não é suficiente para o entendimento da palavra, uma vez que se esquece da utilização de organismos vivos, e não somente de suas moléculas bioativas, nos processos biotecnológicos. Sendo importante a compreensão das interações ecológicas dos organismos a serem utilizados na pesquisa, pois dessa maneira também se podem identificar expressões de metabólitos de interesse (BERLINCK, 2012).

FELÍCIO, OLIVEIRA e DEBONSI (2012) também abordam o debate sobre a definição do termo “bioprospecção” e vão além, trazendo uma análise do que pode ser considerado um “produto natural”, para eles estes últimos são “substâncias frequentemente constituídas por estruturas químicas complexas e com uma orientação espacial bem definida”. Segundo os mesmos autores, os produtos naturais, que também são conhecidos por metabólitos secundários são característicos e únicos para um grupo de organismos e foram moldados por bilhões de anos de evolução, para interagir com seus alvos biológicos.

A Figura 5 ilustra as etapas de um processo de bioprospecção de moléculas bioativas encontradas nas toxinas de peixes, com a metodologia detalhada por LEMOS (2013) e BOLETINI-SANTOS e colaboradores (2007). Destacam-se alguns pontos essenciais para uma pesquisa que envolva esse tipo de experimentação, incluindo a revisão bibliográfica referente ao ambiente e ao organismo vivo utilizado, seja na academia ou em conhecimentos tradicionais (INOMATA 2012).

Segundo BERLINCK (2012), FELÍCIO; OLIVEIRA; DEBONSI, (2012) e PALMA; PALMA (2012), o processamento deve considerar a atividade biológica que se pretende obter, os bioensaios específicos, ensaios pré-clínicos e clínicos controlados por instituições fiscalizadoras, as parcerias com as indústrias e por fim a comercialização (INOMATA, 2012).

Figura 5 – Etapas de um processo de bioprospecção.



Fonte: Adaptado de INOMATA, 2012.

LAIRD (2002) aponta quais são os indivíduos envolvidos em uma pesquisa de bioprospecção, sendo ele pesquisadores, estudantes, agentes públicos ou de empresas privadas, povos indígenas e de comunidades locais. Além disso, cita que universidades, instituições de pesquisa e organizações não governamentais (ONGs) são essenciais para o estudo da biodiversidade. Também cita que as pesquisas devem seguir as normas definidas pelos governos e pelas agências de fomento à pesquisa, que por sua vez seguem as regras impostas internacionalmente por instituições que visam manter uma homeostase entre a pesquisa científica e a manutenção da biodiversidade.

Adicionalmente, deve-se considerar todo o conhecimento adquirido por populações nativas dos locais onde se pretende realizar uma bioprospecção, informações que muitas vezes não estão registradas de maneira física, mas sim transmitidas de forma oral por gerações por meio de sua cultura e tradições (JÚNIOR, 2011; PALMA; PALMA, 2012).

### 2.1.1 Desafios Da Bioprospecção No Brasil

O desenvolvimento de bioprodutos demanda um alto investimento, as inovações obtidas, seja o produto em si, um processo ou um composto bioativo são protegidas pela outorga de direitos de patentes, que asseguram que uma inovação tecnológica tenha um titular reconhecido, podendo o inventor ou o licenciado usufruir de exclusividade na exploração por um período de tempo. Ademais, a concessão de patentes vinculadas a empresas que investem nas pesquisas e no desenvolvimento de novas tecnologias se faz necessária, uma vez que estas só realizam grandes investimentos quando há um impedimento legal da utilização do conhecimento, obtido a grande custo, por suas concorrentes. Dessa maneira, o emprego de patentes permite o retorno do investimento empregado nas pesquisas (BITTENCOURT, 2022).

Dentro das problemáticas apresentadas na utilização da biodiversidade, estão os marcos regulatórios, um dos principais tópicos abordados não só no Brasil como no mundo, sendo o principal entrave à realização da bioprospecção em terras brasileiras (JÚNIOR, 2011). Em 1992 foi lançado durante a Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente, um acordo internacional denominado Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB). O Brasil foi primeiro país a assiná-lo, a partir deste acordo, o patrimônio natural anteriormente visto como sendo de propriedade da humanidade, foi reconhecido

como parte da soberania de cada país sobre os recursos genéticos localizados em seu território (JÚNIOR, 2011).

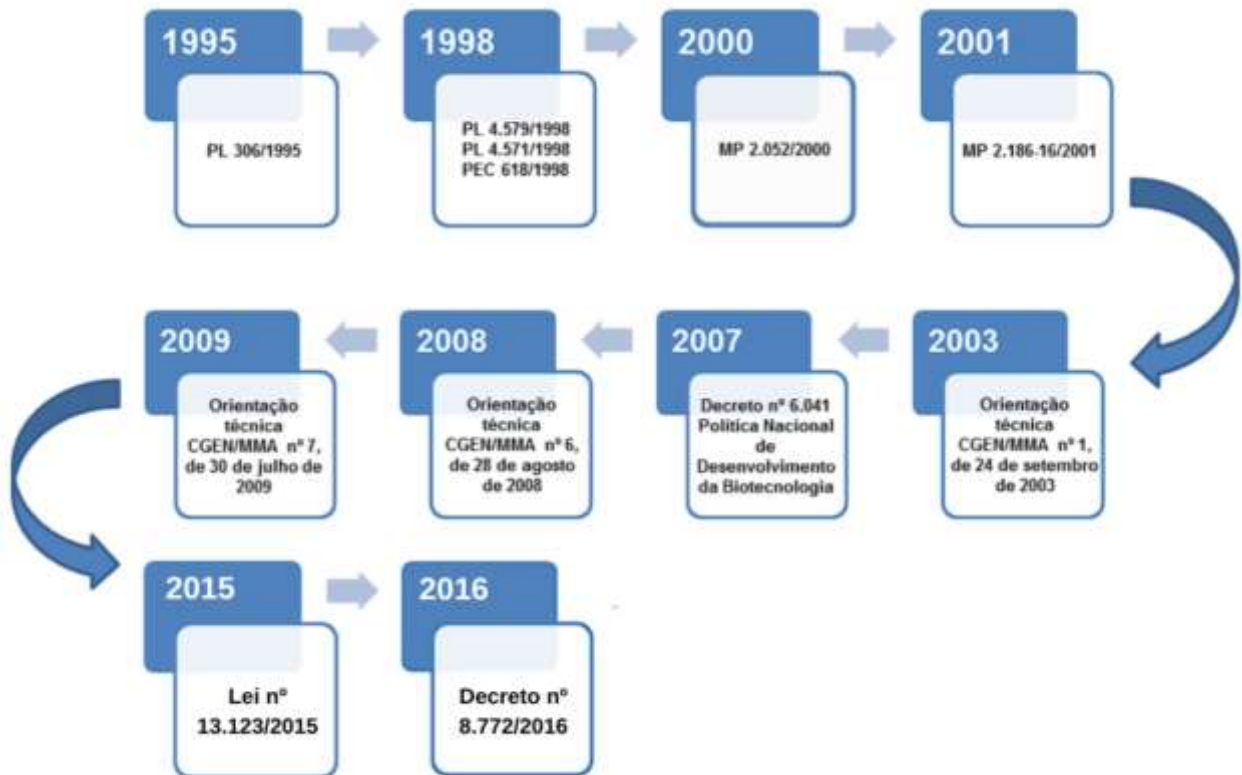
Diversas são as questões envolvidas nas demandas de países em desenvolvimento, como por exemplo, a propriedade intelectual e a biopirataria, que estão intimamente relacionadas e vêm à tona quando se discute sobre a exploração de recursos naturais. Muitas vezes os países em desenvolvimento acabam perdendo sua soberania, que é garantida pela CDB ou participação acionária sobre produtos derivados de sua biodiversidade para outros países ou empresas que acabam explorando esses recursos de maneira ilícita (BUENZ; VERPOORTE; BAUER, 2017).

Uma elucidação acerca da problemática na implementação de pesquisas bioprospectivas que dão origem a produtos comerciais no Brasil, pode ser observada pela história do medicamento Capoten<sup>©</sup>. O princípio ativo deste fármaco foi isolado pelo pesquisador brasileiro Sérgio Henrique Ferreira da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em 1960, a partir do veneno da jararaca brasileira (*Bothrops jararaca*), contudo, o composto foi patenteado por uma indústria farmacêutica estrangeira que detém os direitos exclusivos de sua comercialização (TONUSSI, 2016)

O Brasil, apesar de ter sido o primeiro país a assinar o CDB, teve seu entendimento sobre a bioprospecção regulado pela Medida Provisória 2186-16/2001, no ano de 2001. A partir deste marco legal, delimitou-se o acesso ao patrimônio genético do país, definindo que o mesmo só poderia ser realizado mediante autorização da União e deveria estar vinculado há pelo menos uma de três principais finalidades: pesquisa científica, bioprospecção e desenvolvimento tecnológico (PALMA; PALMA, 2012).

Porém, o não conhecimento ou as divergências de entendimento das autoridades sobre o tema causam entraves na liberação de utilização da biodiversidade por pesquisadores brasileiros, favorecendo o uso indevido e a biopirataria. O tema vem sendo recorrente nas discussões políticas brasileiras, desde 1995 quando foi apresentado ao Congresso Nacional o primeiro Projeto de Lei (PL 306/1995), que dispunha sobre os instrumentos de controle do acesso aos recursos genéticos do país. O PL acabou sendo arquivado, porém serviu de base para diversos outros projetos e medidas provisórias (PALMA; PALMA, 2012). A Figura 6 apresenta a evolução das diversas tentativas de regulação da bioprospecção ao decorrer dos anos.

**Figura 6** – Evolução da regulamentação da bioprospecção no Brasil.



Fonte: O autor, 2022.

O fato da regulamentação da bioprospecção no Brasil ter sido dependente de uma MP por um longo período, fez com que os critérios para liberação de pesquisas fossem extremamente rígidos e burocráticos, o que impediu o amplo desenvolvimento do país nesta área e levou muitos pesquisadores brasileiros a partirem para o exterior, ou até mesmo mudarem o rumo de suas pesquisas. Nem mesmo o Decreto nº 6.041 que instituiu a Política Nacional de Desenvolvimento da Biotecnologia, que apesar de evidenciar a importância de ações governamentais para a pesquisa, foi suficiente para facilitar o desenvolvimento das mesmas (JÚNIOR, 2011).

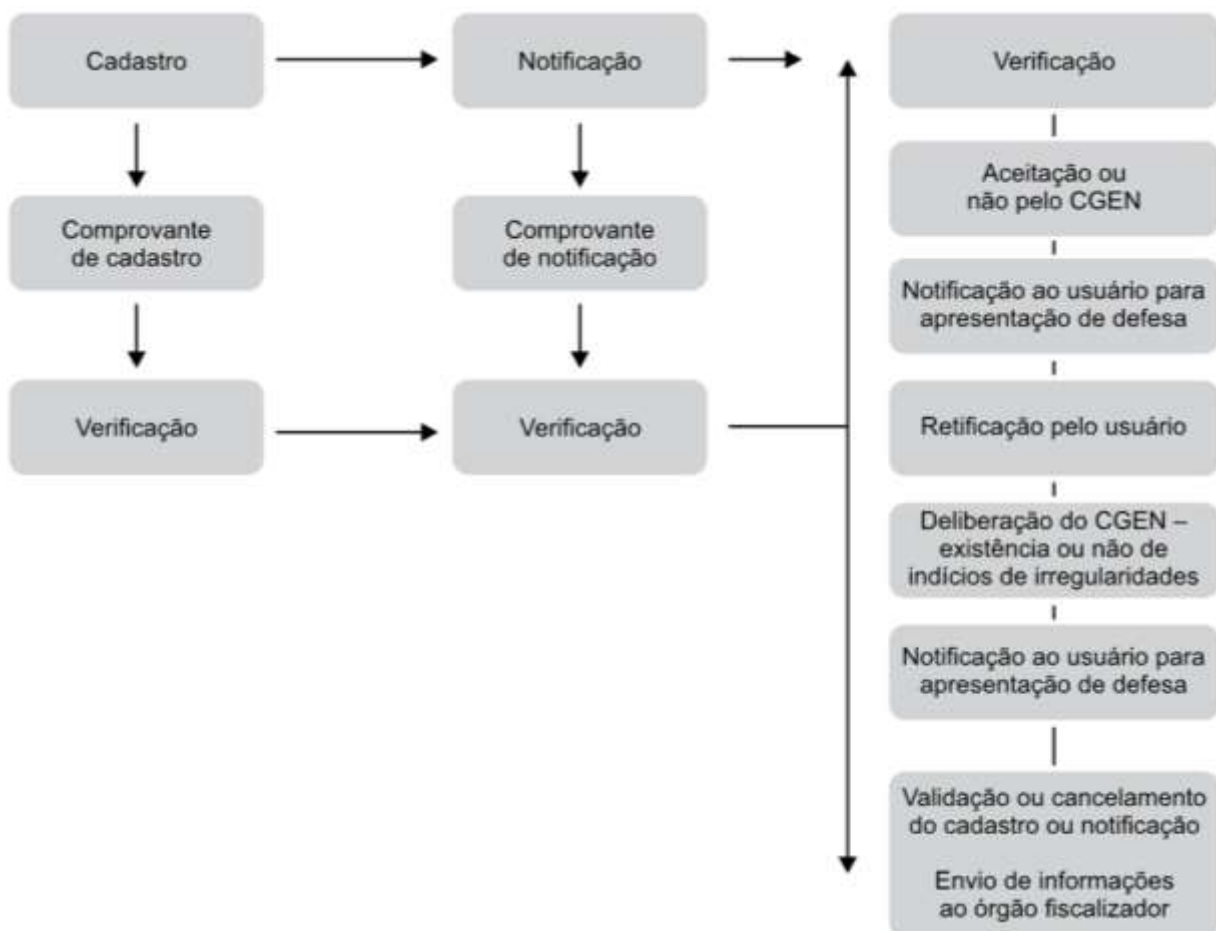
Em novembro de 2015 entrou em vigor a Lei nº 13.123/2015, que instituiu regras e condições para o acesso à amostra de patrimônio genético e ao conhecimento tradicional associado, para fins de pesquisa e desenvolvimento tecnológico, revogando a MP de 2001. A Lei supracitada adotou procedimentos mais simplificados do que os previstos na MP, tendo escopo mais amplo, abrangendo materiais biológicos, atividades e público-alvo antes não alcançados pela MP, porém ainda conta com algumas burocracias,



como as referentes ao cadastro das atividades nos sistemas governamentais (VASCONCELOS *et al.*, 2016).

O primeiro passo para realização do pedido para bioprospecção na biodiversidade brasileira se dá por um cadastro da atividade no sistema de gestão do patrimônio genético e do conhecimento tradicional associado (SisGen), ou a obtenção de prévia autorização do Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGen). Posteriormente para a exploração econômica, a Lei exige a notificação ao CGen. No final, o cadastro inicialmente e a notificação, serão objetos de verificação pelo CGen (VASCONCELOS *et al.*, 2016), esse processo pode ser observado na Figura 7.

**Figura 7** – Fluxograma do cadastro de atividade de bioprospecção após Lei nº 13.123/2015 e Decreto nº 8.772/2016.



Fonte: VASCONCELOS *et al.*, 2016.

Por fim, o Decreto nº 8.772, de 2016 regulamentou a Lei de 2015, e deu alguns pareceres, como referente aos serviços prestados ou a execução de testes por

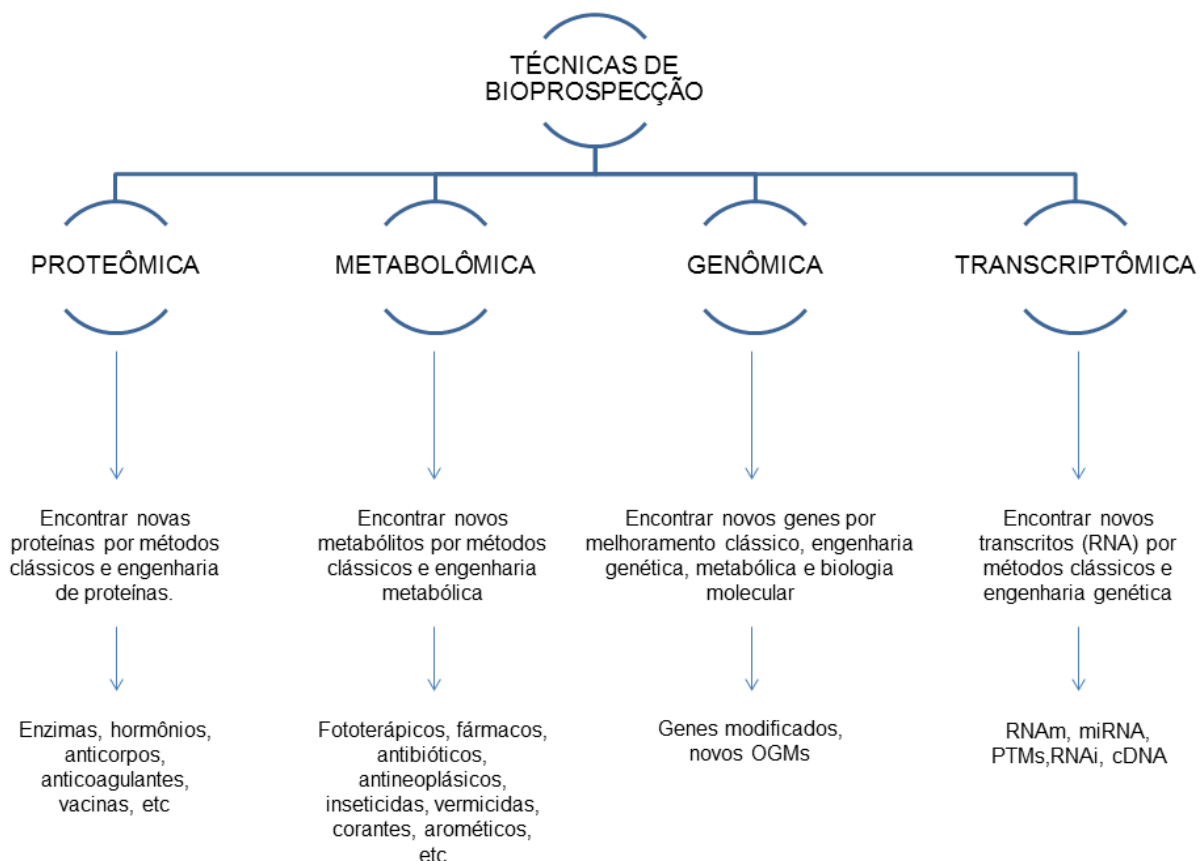
instituições do exterior. A instituição estrangeira necessita ser parceira da instituição nacional ou ser contratada, mediante retribuição ou contrapartida (BRASIL, 2016).

### 2.1.2 Desenvolvimento da Bioprospecção

O método clássico de bioprospecção (alvo único - composto único) desconsidera as diversas interações que podem ocorrer entre um composto bioativo e seus receptores, desta maneira técnicas mais avançadas têm sido desenvolvidas e empregadas, impulsionando o descobrimento e uso de novos produtos biotecnológicos (BUENZ; VERPOORTE; BAUER, 2017; ALMEIDA; COLLARES; BARBOSA, 2015; ROBINSON *et al.*, 2017).

O desenvolvimento da biotecnologia, com apoio da bioquímica, biofísica, biologia molecular e engenharia genética, levou a um incremento nas técnicas de bioprospecção, o que permitiu a descoberta de novos genes, proteínas e metabólitos (PINHEIRO, 2019; ABDELNUR, 2011), como apresentado na Figura 8.

**Figura 8 – Técnicas de bioprospecção.**



Fonte: O autor, 2022.

A proteômica consiste no estudo do proteoma, este último foi definido por WILKINS; WILLIAMS (1994) como sendo o conjunto de proteínas expressas em uma célula, tecido ou organismo, para tanto utiliza-se de técnicas como a eletroforese, cromatografia, espectrometria de massas e de bioinformática. O proteoma de um organismo é dinâmico, sendo alterado por fatores internos e externos e sua análise quantifica e avalia as modificações pós-traducionais (PTMs), facilitando assim a descoberta de alvos terapêuticos e de moléculas bioativas e permitindo uma ampla gama de aplicações na pesquisa (GUISSONI; CARDOSO, 2019; EMIDIO *et al.*, 2015).

Já a metabolômica, analisa quantitativa e qualitativamente a composição de todas as pequenas moléculas presentes em um organismo (FIEHN *et al.*, 2000). A Sociedade de Metabolômica em 2005 promoveu a padronização dos procedimentos que se utilizem das técnicas analíticas para a pesquisa de metabólitos, incluindo, cromatografias, espectrometria de massas, ressonância magnética e nuclear e a utilização de bancos de dados (CANUTO *et al.*, 2018; FUNARI *et al.*, 2013; ABDELNUR, 2011).

Por sua vez, a genômica permite a identificação de uma sequência genética, que pode ser analisada individualmente ou num grupo determinado, fornecendo informações completas, possibilitando o entendimento e a análise das informações gênicas, evoluções, mutações e até mesmo correlações com outros organismos vivos. A técnica pode utilizar de sequenciamento de DNA parcial ou total, reação em cadeia da polimerase, eletroforese, *western*, *southern* e *nothern blot*, hibridizações (TURCHETTO-ZOLET *et al.*, 2017).

E por fim, a transcriptômica, que busca estudar, identificar e quantificar os diversos tipos de RNA, em diferentes condições fisiológicas, utilizando-se de técnicas como o RT-qPCR (reação da cadeia da polimerase quantitativa com transcrição reversa), qPCR, microarranjos e RNA-seq, possibilitando estudos comparativos e análise de mudanças na expressão gênica (PACHECO *et al.*, 2019).

Soma-se a isso, a expansão da biologia sintética, que consiste na aplicação de técnicas de bioinformática associadas a engenharia genética e bioquímica para desenhar circuitos biológicos modulares, podendo redirecionar ou construir novas rotas metabólicas ou até mesmo criar organismos artificiais, maximizando o seu funcionamento (VASCONCELOS; FIGUEIREDO, 2015).

A utilização de técnicas avançadas para bioprospecção contribui para a redução do impacto gerado na biodiversidade, portanto, estando alinhados aos 7R's da sustentabilidade e aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) propostos pela ONU (ARCHILA; CAMPOS, 2021; GALEMBECK, 2013). Os ODS consideram a interconexão e a interdependência entre a biosfera e os comportamentos humanos de forma que, para se assegurar as necessidades fundamentais para todos, se faz necessário o uso inteligente da ciência da sustentabilidade, da inovação e da tecnologia. O plano de ação proposto pela ONU, prevê a promoção de soluções que possibilitem o desenvolvimento social e econômico associado à proteção ambiental e do clima, assegurando que todas as pessoas de todos os lugares possam desfrutar de paz e prosperidade (SAITO *et al.*, 2017).

## 2.2 BIODIVERSIDADE BRASILEIRA

A palavra “biodiversidade” pode ser definida como a variedade e complexidade entre organismos vivos, o que engloba as diferentes espécies, DNA, genes, proteoma, metaboloma e interações ecológicas (VALLI; RUSSO; BOLZANI, 2018).

Segundo o CDB, a diversidade biológica pode ser definida como sendo:

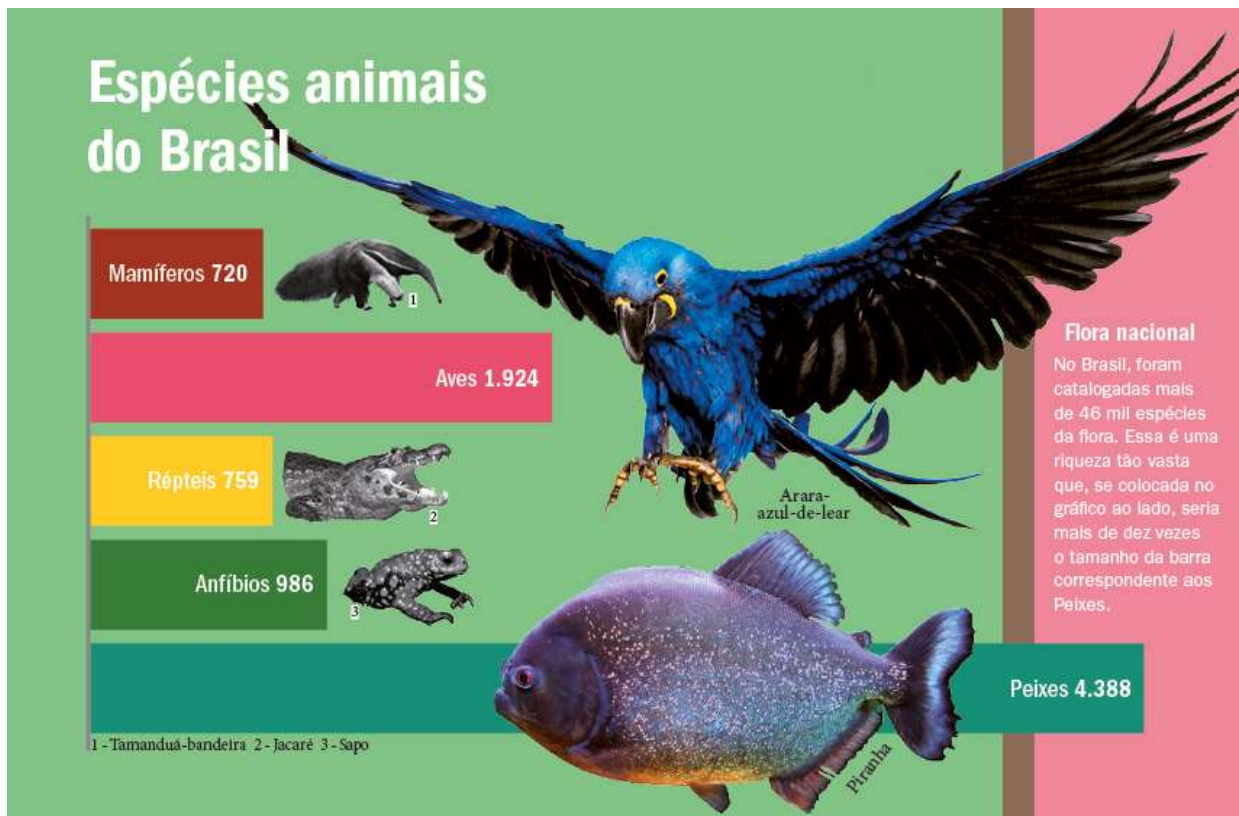
a variabilidade de organismos vivos de todas as origens compreendendo, dentre outros, os ecossistemas terrestres, marinhos e outros ecossistemas aquáticos e os complexos ecológicos de que fazem parte. Compreende ainda a diversidade dentro de espécies, entre espécies e de ecossistemas (CDB, 1992 apud JOLY, *et al.*, 2019).

Sendo está também a definição de biodiversidade no Brasil, por meio do Decreto 2.519 de 1998 que promulgou a execução da CDB no país. Além disso, a biodiversidade pode ser entendida como uma construção social, compreendendo as relações intrínsecas entre diversidade cultural e biológica e por sua vez a manutenção dos ecossistemas. Leva-se também em consideração o conhecimento advindo de comunidades tradicionais, que são reconhecidos atualmente pela CDB, esta última reúne a cada dois anos cientistas e dirigentes para debates acerca do tema e levantamento de sugestões de metas para implementação efetiva das diretrizes da mesma (JOLY, *et al.*, 2019; BUENZ; VERPOORTE; BAUER, 2017).

O Brasil é o detentor da maior biodiversidade do mundo, respondendo por mais de 15% de todas as espécies vivas no planeta em uma área de 8.511.996 km<sup>2</sup>, sendo 7.491 km de costa marítima. A biodiversidade brasileira é distribuída em seis

biomas (Amazônia, Cerrado, Caatinga, Mata Atlântica, Pantanal e Pampa), conforme se observa na Figura 9, o país tem ainda um terço de todas as florestas tropicais do planeta e o maior sistema fluvial do mundo (BENEDICTO, 2017).

**Figura 9 – Biodiversidade brasileira de espécies animais.**



Fonte: BENEDICTO, 2017.

O número de espécies descritas oficialmente no país é de 49.217, e são mais de 119 mil animais conhecidos, porém, boa parte desta biodiversidade permanece inexplorada e desconhecida. Estima-se que existam entre 10 a 50 milhões de espécies no mundo, todavia, até o momento apenas 1,5 milhão delas foram classificadas (SIBBR, 2020).

Em relação ao desenvolvimento científico, o Brasil responde por cerca de 10% de toda pesquisa mundial sobre biodiversidade (SIBBR, 2020), como apresenta a Figura 10.

**Figura 10** – Produção acadêmica brasileira na área de biodiversidade.



Fonte: RNP, 2020.

Os benefícios para o país e sua população associados à exploração racional do potencial da fauna e flora brasileira foram descritos no primeiro diagnóstico da Plataforma Brasileira de Biodiversidade e Serviços Ecosistêmicos, sendo eles:

maior segurança alimentar, energética, hídrica e climática; proteção contra erosão, enchentes, deslizamentos e outros desastres socioambientais; proteção natural contra pragas no campo e doenças nas cidades; potencial para a descoberta de novos fármacos, cosméticos e outros produtos naturais; preservação de culturas, saberes e costumes de populações tradicionais; paisagens belíssimas; incontáveis oportunidades de negócios ligadas ao ecoturismo, lazer e bem-estar social (ESCOBAR, 2019).

Entretanto, no Brasil não há um balanço entre a exploração econômica do patrimônio natural e sua manutenção, havendo uma grande lacuna entre o conhecimento adquirido e as tomadas de decisão, favorecendo o uso indevido da biodiversidade e a falta de medidas concretas de preservação. As pesquisas na área podem proteger a fauna e a flora brasileira num futuro onde o clima será alterado, estudos demonstram, por exemplo, que o Brasil poderá perder entre 20% e 25% da sua biodiversidade até 2050 (ESCOBAR. 2019).

### 2.2.1 Biotecnologia Marinha Brasileira

A biotecnologia marinha, popularmente conhecida como “biotecnologia azul”, se baseia no uso de organismos marinhos, seus genomas ou produtos derivados, para o benefício do homem. Nos últimos anos, vem ocorrendo uma rápida evolução nas aplicações científicas e comerciais da biotecnologia marinha, podendo-se observar, por

exemplo, o desenvolvimento de produtos naturais e de fármacos, como antibióticos, drogas anticâncer, antivirais e antitrombóticas (THOMPSON; THOMPSON, 2020).

O conceito de biotecnologia marinha é relativamente novo, dessa forma sua definição e subáreas estão em constante progresso, porém é uma área que desempenha papel chave na bioeconomia, promovendo a conversão de recursos marinhos em bioprodutos (SANTOS; TARGUETA, 2021).

O mercado mundial da biotecnologia marinha esteve em constante progressão no decorrer dos últimos anos, com uma perspectiva de crescimento de 12,5% ao ano (COUCEIRO, 2014). A biodiversidade marinha pode ser considerada uma imensa farmácia submersa e inexplorada, não é à toa que os números obtidos pelo mercado global de fármacos em 2019 mostram que o mercado global de derivados de recursos marinhos movimentou US\$ 26 bilhões, ademais, estudos prospectam que esse mercado alcançará o valor de US\$ 36,45 bilhões em 2025 (SANTOS; TARGUETA, 2021; ZIEGLER, 2018).

Desta maneira, a pesquisa com organismos marinhos se faz bastante relevante e, especificamente a biodiversidade marinha brasileira, por sua diversidade e ser ainda relativamente pouco explorada, podendo impulsionar ainda mais este mercado (COUCEIRO, 2014; CARVALHO, 2014).

Em 2016, foi criada no Brasil a Rede Nacional de Pesquisa em Biotecnologia Marinha (BiotecMar), com o objetivo de explorar a biodiversidade marinha brasileira, descobrindo novas espécies, mapeando novos genes e conhecendo melhor a interação entre os microrganismos e macrorganismos. Um exemplo da atuação da BiotecMar está no entendimento de como animais marinhos produzem toxinas, alavancando esse conhecimento que tem grande potencial inovador (ZIEGLER, 2018).

A implementação de pesquisas referentes à biotecnologia no ambiente aquático também se faz fundamental para sua preservação, o conhecimento obtido por estes estudos pode promover uma maior harmonia na relação entre os seres humanos e este *habitat*, que vem sofrendo impactos devido a demanda crescente por recursos (MONTENEGRO, 2018).

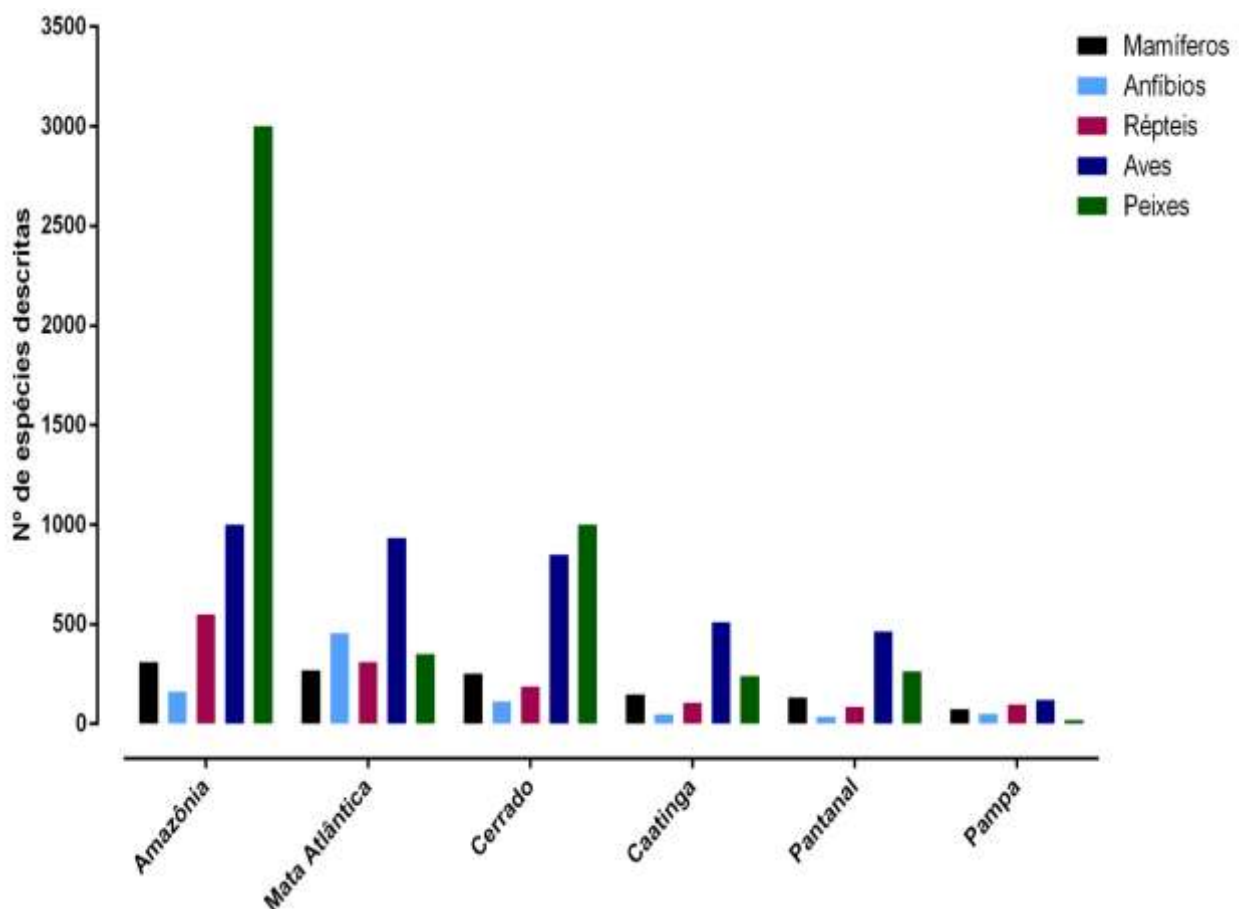
De modo geral, pode-se dizer que as pesquisas nos ambientes aquáticos são uma nova fronteira da economia, possuindo riqueza de recursos e potencial para impulsionar crescimentos econômicos, gerando novos empregos e inovações (MONTENEGRO, 2018).

### 2.2.2 Emprego de peixes peçonhentos em pesquisas bioprospectivas

O Brasil apresenta uma vasta extensão de litoral (7.491 quilômetros) possuindo, dessa maneira, uma considerável biodiversidade, devido a influência de fatores físico-químicos (temperatura, salinidade, iluminação, concentração de oxigênio, pressão e pH), além disso, destaca-se a extensão hidrográfica no interior do país, contando com 12 bacias, representando 14% do percentual de rios de água doce do mundo (SANTOS; TARGUETA, 2021).

No entanto, apesar de possuir uma grande área de investigação e um grande número de espécies aquáticas em todo seu território, contando com mais de 4.000 espécies de peixes descritas, como demonstra o Gráfico 1 (BENEDICTO, 2017), o país pouco explora esse potencial, como apresentado na Figura 11, que avalia o comportamento temporal entre 2007 e 2017 dos estudos realizados no país (JOLY *et al.*, 2019).

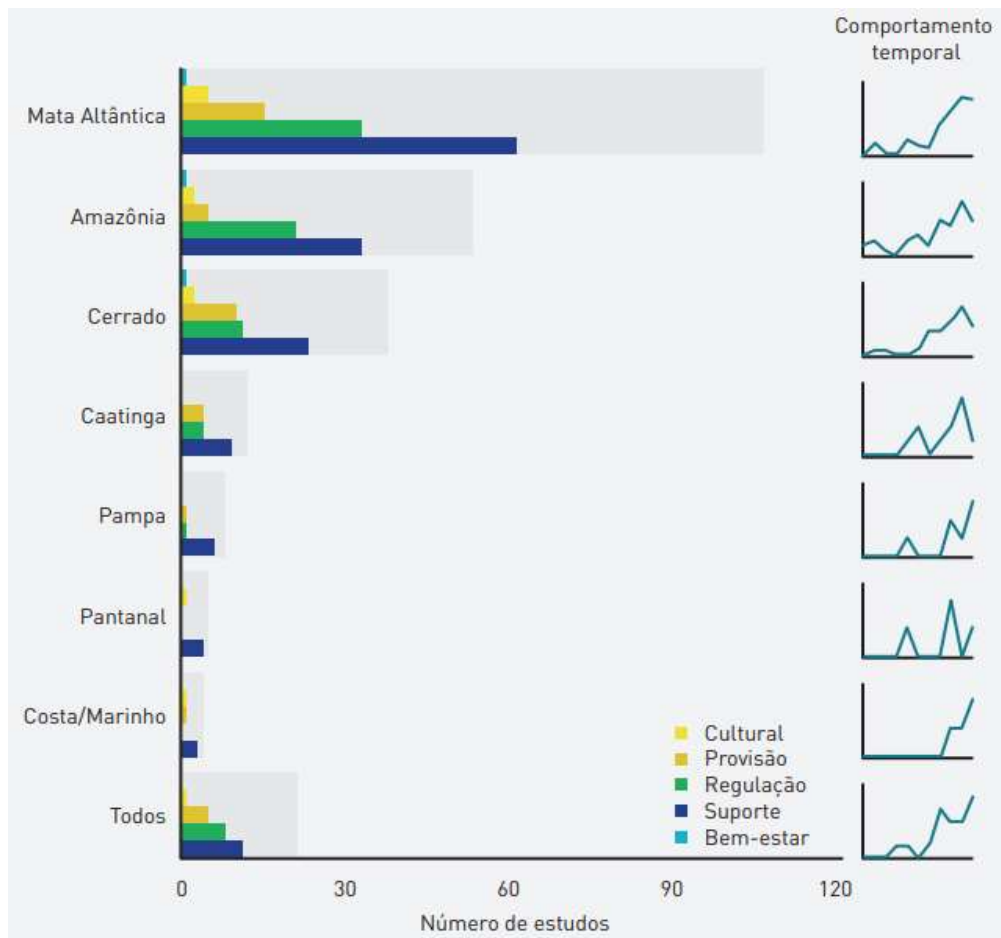
**Gráfico 1 – Fauna brasileira em números**



Fonte: O autor, 2022.



**Figura 11** – Estudos da biodiversidade brasileira ao longo dos anos.



Fonte: JOLY *et al.*, 2019.

Além disso, observa-se que alguns biomas possuem poucas espécies catalogadas, carecendo de uma maior atenção e de pesquisas voltadas para a exploração dos mesmos (BENEDICTO, 2017). Entre as diversas pesquisas que podem ser realizadas utilizando peixes, estão as que buscam compreensão e aplicações biotecnológicas de suas toxinas, como relatado anteriormente, existem mais de 2.000 espécies com toxinas de interesse biológico (XIE *et al.*, 2016).

Os estudos com toxinas oriundas de peixes peçonhentos são empregados há vários anos, existindo relatos médicos de egípcios datados de 1600 a.C que descreviam os tratamentos em casos de injúria. Nos primórdios, os acidentes com esses animais eram atribuídos a forças do além, como por exemplo divindades vingativas, impactando o conhecimento da sociedade até os dias atuais, como no caso das arraias que são até hoje conhecidas, como “demônios do mar” (RUSSEL, 1965; MESQUITA, 2020).

Uma das primeiras referências à existência de peixes peçonhentos está no livro de Êxodo capítulo 7, versículo 21, da Bíblia Sagrada que diz: “E os peixes, que estavam no rio, morreram, e o rio fedeu, e os egípcios não podiam beber a água do rio...”. Nesta passagem pode-se observar que já havia um conhecimento prévio sobre a presença de substâncias tóxicas nesses animais. Utilizando-se de um conjunto de relatos e das histórias folclóricas sobre o tema, foi publicado o livro “*Naturalis Historia*” do naturalista Plínio, o Velho em 79 d.C. que continha descrições de peixes peçonhentos muito precisas e apuradas para a época, o mesmo serviu de referência para diversos trabalhos posteriores (RUSSELL, 1965).

As toxinas obtidas de fontes naturais são utilizadas pela indústria farmacêutica desde 1850, com a identificação de tubocurarinas em pontas de flechas utilizadas por indígenas, pelo médico e fisiologista francês Claude Bernard. Esta substância foi conhecida por vários anos como sendo letal, mas após vários estudos, deu origem ao primeiro relaxante muscular introduzido na prática anestésica (TORRES, 2013).

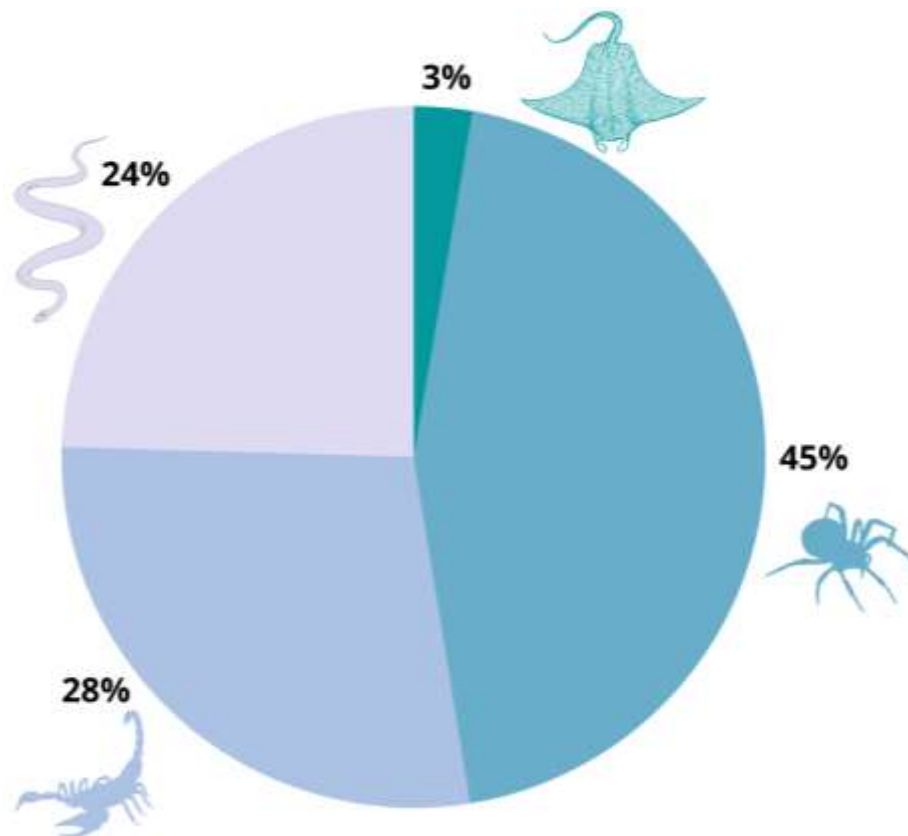
Outro exemplo está no emprego das exendinas, ou *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), descobertas a partir do veneno do Monstro-de-Gila (*Heloderma suspectum*), que é amplamente utilizado para o tratamento de diabetes tipo I e II (GREENER, 2020).

Entretanto, o número de estudos com toxinas isoladas de peixes é muito menor quando comparados aos de animais terrestres como cobras, escorpiões e aranhas. Uma análise no banco de dados *UniProtKB* (<https://www.uniprot.org/help/uniprotkb>) utilizando a busca avançada com as palavras “*spider, scorpion, snake e fish*” com a *keyword* “*toxin*” deixa clara a diferença entre estes números (Figura 12). Para ZIEGMAN; ALEWOOD (2015), isso ocorre pois há uma maior facilidade na captura de animais terrestres e além disso, os animais aquáticos são vistos como menos ameaçadores, apesar de serem capazes de produzir envenenamentos graves em humanos que levam desde sequelas motoras à morte.

Além disso, as substâncias tóxicas obtidas destes animais são extremamente lábeis, podendo se degradar devido a variações de temperatura e pH ou mesmo na manipulação, em processos como liofilização, armazenamento e congelamento e descongelamento repetidos (CHURCH; HODGSON, 2002). Ademais, em alguns peixes o muco presente na epiderme ou no revestimento de seus espinhos podem contaminar as amostras obtidas, sendo estes mais alguns desafios para sua utilização na

pesquisa, que compreende extração, isolamento, armazenamento e por fim seu estudo em diferentes aplicações (CAMPOS *et al.*, 2016; ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015).

**Figura 12** – Comparação do número de proteínas bioativas de aranhas, escorpiões, serpentes e peixes no banco de dados *UniProtKB*.



Fonte: O autor, 2022.

Entender os aspectos evolutivos da produção das proteínas presentes nas toxinas desses peixes, levando em consideração o papel fundamental que estas desempenham na sobrevivência e no sucesso reprodutivo é essencial para a compreensão da ecologia evolutiva, de sua morfologia e de seu comportamento (HARRIS; JENNER, 2019).

Acredita-se, por exemplo, que os sistemas de toxinas de peixes evoluíram convergentemente 19 vezes, e que mais de 2.900 espécies utilizam estas substâncias como mecanismo de defesa, já outras as utilizam para predação e competição (HARRIS; JENNER, 2019; GOMES, 2009).

Ademais, estudos apontam que as toxinas presentes nos peixes e seus aparatos inoculadores evoluíram de forma relativamente recente, pois por estarem em um

nível mais alto de desenvolvimento em relação a outros animais peçonhentos, como as aranhas, seu aparato é mais primitivo e conta apenas com um sistema de inoculação por ação mecânica involuntária (CHURCH; HODGSON, 2002).

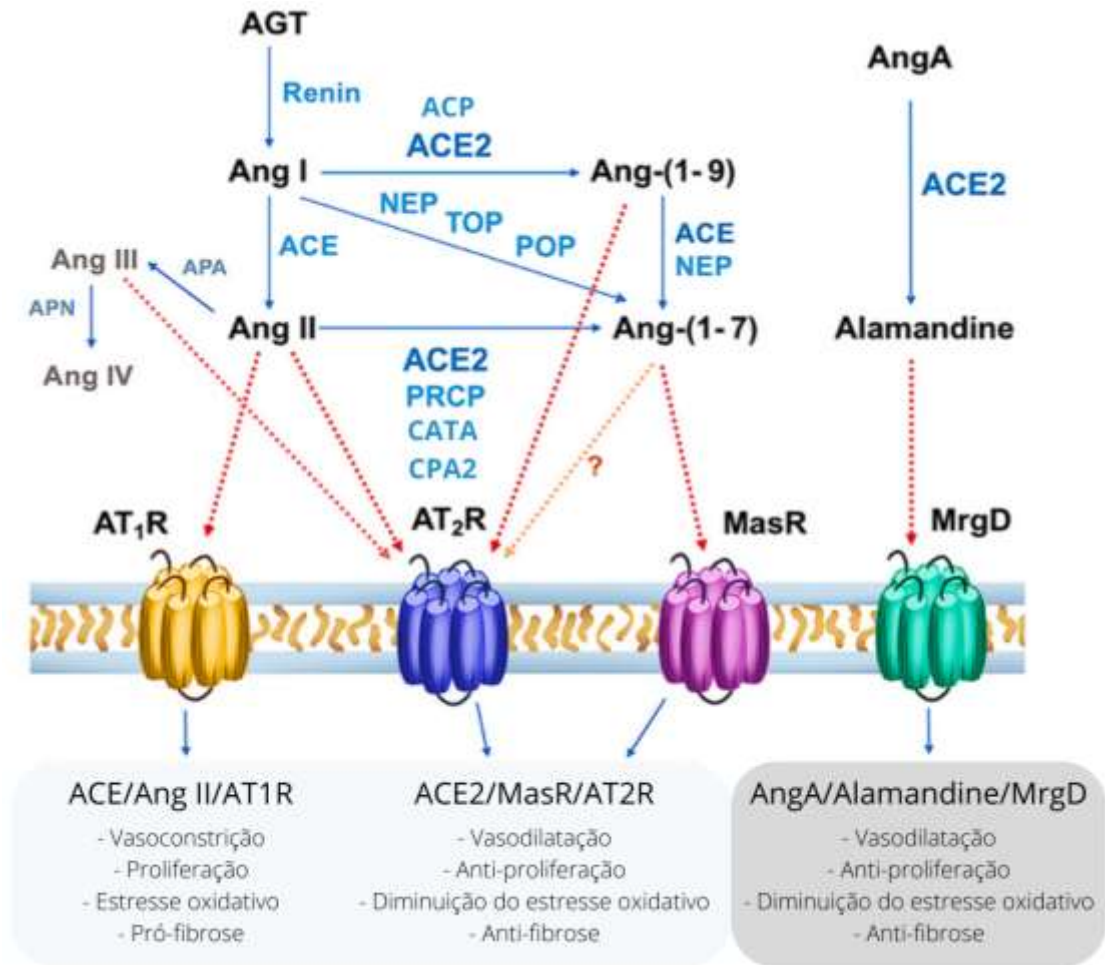
O conhecimento e a análise da filogenia e da evolução das toxinas de peixes é fundamental para as pesquisas que visam prospectar atividades biológicas dessas substâncias, uma vez que essas informações fornecem aos pesquisadores um guia preditivo para os experimentos e para o rastreamento eficiente das toxinas em questão. A ausência dessas informações acarreta em gastos desnecessários e aumentam o tempo de isolamento e caracterização dos milhares de componentes presentes nessas toxinas das mais diversas espécies de peixes (SMITH; WHEELER, 2006).

O uso de toxinas de origem animal contribui ativamente para compreensão e tratamento de problemas vasculares, neurológicos, processos inflamatórios, analgesia, processos alérgicos, asma, entre outros (TORRES, 2013). Um grande exemplo da importância da análise da biodiversidade, ecologia evolutiva e filogenia está no fármaco utilizado para o tratamento de câncer de ovário e mama, Paclitaxel, inicialmente isolado da casca de teixo do Pacífico (*Taxol brevifolia*). Para a obtenção de 1 kg deste composto se fazia necessário a utilização de cerca de 3 mil árvores, mas após um estudo filogenético, substâncias precursoras foram identificadas nas folhas do teixo europeu (*Taxus baccata*), viabilizando a semi-síntese do composto em laboratório (SMITH; WHEELER, 2006).

#### 2.4.1 Atividades Vasculares Em Toxinas De Peixes Peçonhentos

Peptídeos encontrados em toxinas de peixes, como PX-5 e PN-5, possuem atividade por meio da ação inibitória da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), já estudada em toxinas de outros animais peçonhentos, a inibição da ECA faz com que a Angiotensina I (decapeptídeo) não seja hidrolisada em Angiotensina II (octapeptídeo). As angiotensinas são hormônios presentes no sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) (Figura 13) que é responsável pelo controle da pressão arterial (LAUTNER *et al.*, 2019; WANG, 2021).

**Figura 13** – O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Fonte: Adaptado de POVLSEN *et al.*, 2020.

As angiotensinas (1-7) apresentam efeitos antagônicos aos da Ang II, que é reconhecida como desencadeadora de patologias cerebrovasculares e senescência celular, promovendo inflamação e estresse oxidativo, dessa forma o aumento da expressão de Ang (1-7) pode induzir melhoras nas funções cognitivas e prevenção a demência. Ademais, a angiotensina IV tem se mostrado útil no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer (TENÓRIO, 2018).

Curiosamente algumas espécies de peixes apresentam toxinas com atividades semelhantes a ECA, isto é, são capazes de hidrolisar angiotensinas (TENÓRIO, 2014; TENÓRIO, 2016; TENÓRIO, 2018; MARQUES, 2018).

#### 2.4.2 Atividades Antimicrobianas Em Toxinas De Peixes Peçonhentos

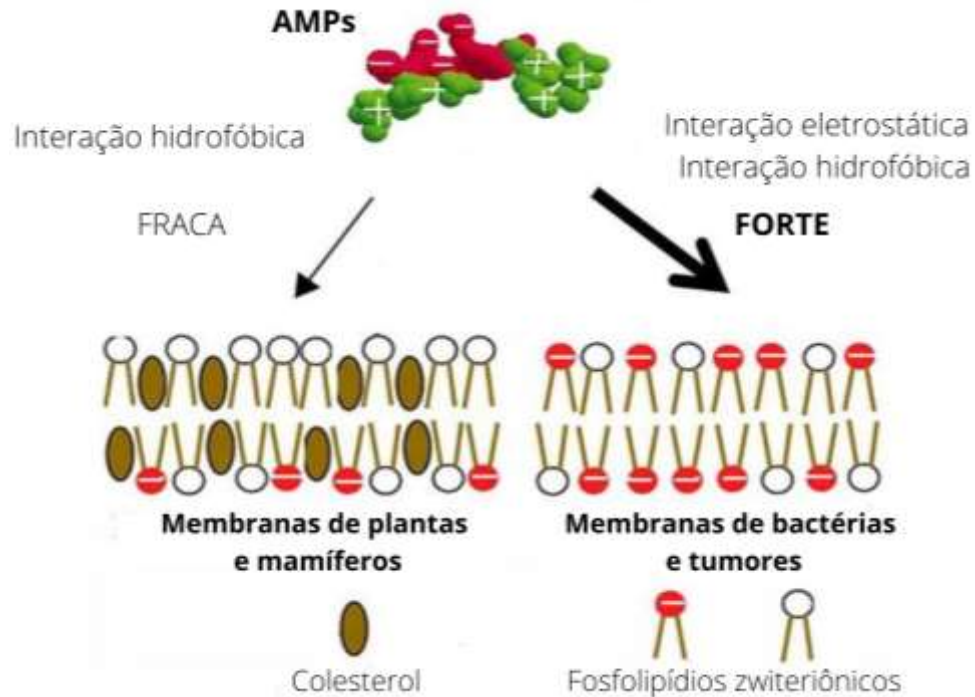
As propriedades antimicrobianas apresentadas pelos metabólitos secundários isolados de peixes (Tabela 1), são em sua maioria, relacionadas à capacidade destes em formar poros ou de provocar alterações estruturais na membrana citoplasmática dos patógenos e, conseqüente, interferir no sistema osmorregulatório (CIPOLARI; NETO; CONCEIÇÃO, 2020). A ação antibacteriana da piscidina e da parasina I, por exemplo, estão diretamente envolvidas com a permeabilização destes na membrana celular bacteriana (LEE *et al.*, 2007; KOO *et al.*, 2008).

Os peptídeos antimicrobianos presentes na epiderme de peixes são associados ao muco cutâneo ou compostos produzidos pelas glândulas proteínáceas epidermais. A busca por compostos com atividade antimicrobiana com origem em peixes se deu a partir da descoberta da pardaxina, que apresenta atividade frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, formando poros na membrana plasmática desses microrganismos, sendo considerado o primeiro peptídeo antimicrobiano (AMP) oriundo de peixes. Ademais, a pardaxina, também apresenta efeitos antitumorais, contra células de fibrosarcoma murino MN-11, abrindo possibilidades de estudos frente aos AMPs presentes em outras espécies de peixe (CIPOLARI; NETO; CONCEIÇÃO, 2020; WU *et al.*, 2012).

A grammistina é um peptídeo que interfere no transporte iônico do sistema osmorregulatório epitelial pela formação de poros na membrana plasmática, agregam-se em grupos de três a quatro moléculas na bicamada lipídica, sendo dependentes de suas  $\alpha$ -hélices alifáticas, que permitem a formação de agregados de moléculas nas membranas lipídicas para formar os poros. As pleurocidinas inibem a síntese de DNA, RNA e proteínas (CIPOLARI; NETO; CONCEIÇÃO, 2020; THOMPSON; JÚNIOR *et al.*, 2020).

Os diferentes mecanismos de ação dos peptídeos antimicrobianos (AMPs) estão representados na Figura 14.

**Figura 14 – Mecanismos de ação dos AMPs.**



Fonte: Adaptado de MATSUZAKI, 2009.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273608003076?via%3Dihub>)

De modo geral os AMPs adotam uma estrutura secundária em  $\alpha$ -hélice anfipática quando entram em contato com as membranas celulares de microorganismos, tornando-se ativos e perturbando a integridade da membrana, formando poros ou acarretando em falhas. Os AMPs possuem carga positiva (+) favorecendo assim maior interação com fosfolípidios negativamente carregados (-) (fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina e cardiolipina) presentes em membranas bacterianas e tumorais, sendo então seletivos para esses grupos celulares (JÚNIOR *et al.*, 2020).

#### 2.4.3 Atividades Cardiovasculares Em Toxinas De Peixes Peçonhentos

Apesar de serem relatadas atividades neuromusculares e citolíticas na peçonha de diversos peixes, as atividades cardiovasculares são predominantes em ensaios experimentais em organismos modelo e historicamente tem sido objeto da maioria dos estudos (CHURCH; HODGSON, 2002; SIVAN, 2009), como demonstra a Tabela 2.

**Tabela 2** – Atividades cardiovasculares em toxinas de peixes peçonhentos

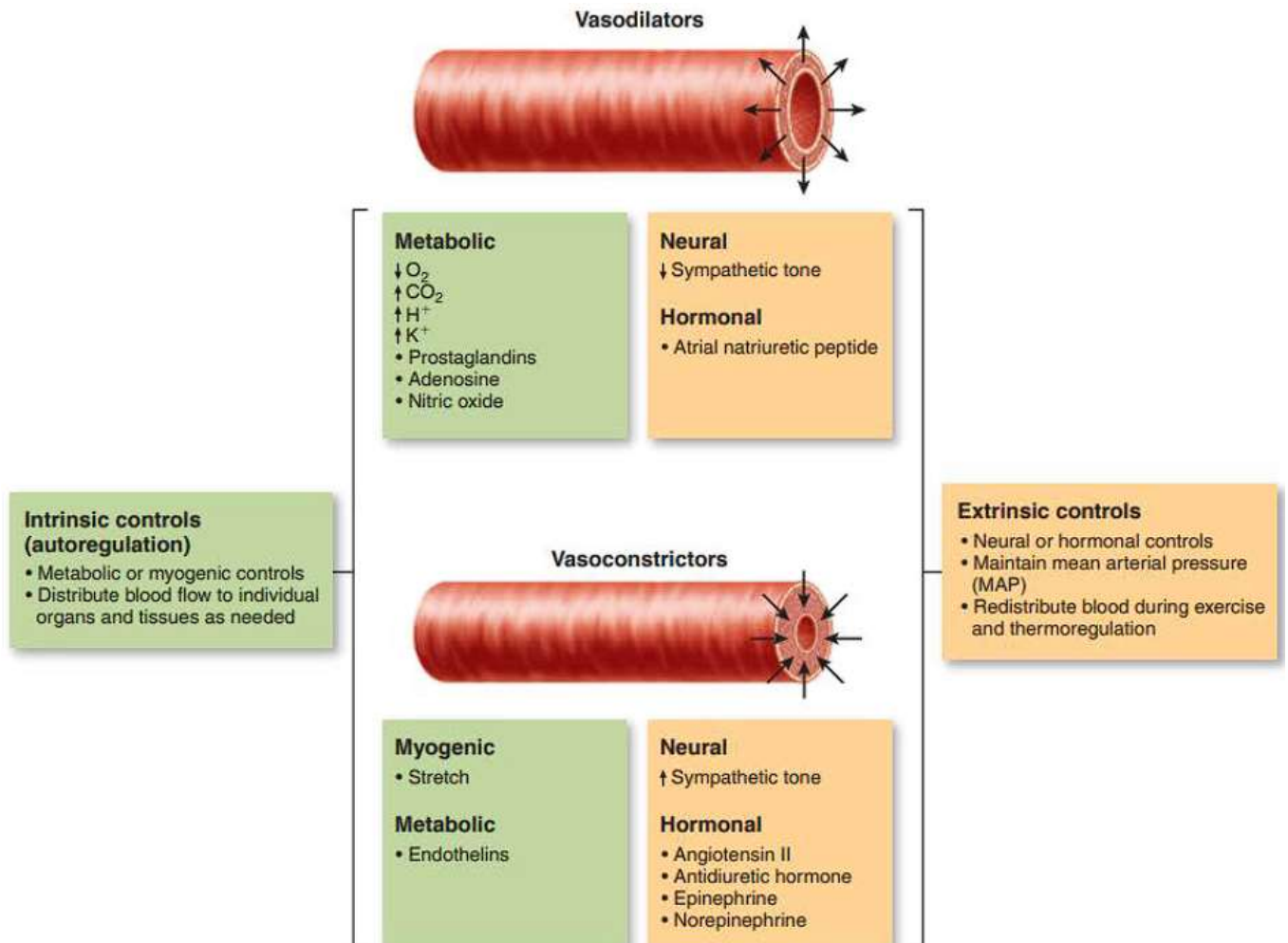
<b>Espécie</b>	<b>Atividade Cardiovascular</b>	<b>Mecanismo de ação</b>
<i>Synanceia horrida</i>	Hipotensão	Ação de catecolaminas
<i>Potamotrygon motoro</i>	Resposta contrátil	Ação da acetilcolina e colinomiméticos que causam efeitos colinérgicos
<i>Synanceia trachynis</i>	Resposta contrátil	Ação de catecolaminas, acetilcolina, prostaglandinas, colinomiméticos que causam efeitos colinérgicos, atividade do receptor muscarínico
<i>Gymnapistes marmoratus</i>	Resposta bifásica: contrátil/vasodilatação e retrátil/vasoconstrição	Ação da acetilcolina (receptores muscarínicos) e prostaglandinas; liberação de óxido nítrico
<i>Urobatis halleri</i>	Vasoconstrição periférica e/ou vasodilatação	Ação da hidroxitriptamina (5-HT), 5-nucleotidase e fosfodiesterase
<i>Pterois volitans</i>	Hipotensão	Ação da acetilcolina e colinomiméticos que causam efeitos colinérgicos
<i>Scorpaena guttata</i>	Resposta bifásica: contrátil/vasodilatação e retrátil/vasoconstrição	Ação sobre os receptores muscarínicos e adrenoceptores; liberação de autacóides endógenos
<i>Scorpaena verrucosa</i>	Resposta contrátil	Ação de catecolaminas
<i>Trachinus draco</i>	Hipotensão	Ação da histamina, catecolaminas e colinesterase
<i>Plotosus canius</i>	Hipertensão	Ação sobre adrenoceptores
<i>Heteropneustes fossilis</i>	Resposta contrátil	Ação sobre adrenoceptores
<i>Arius thalassinus</i>	Resposta contrátil	Atividade do receptor muscarínico

Fonte: Elaborada pelo autor com base em CHURCH; HODGSON, 2002.



Os efeitos das peçonhas sobre os vasos sanguíneos são apresentados na Figura 15, sendo dependentes de fatores internos e externos, a epinefrina e a norepinefrina, por exemplo, contraem a musculatura lisa arteriolar, agindo nos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (MARIEB; HOEHN, 2018).

**Figura 15** – Componentes que afetam o sistema vascular.

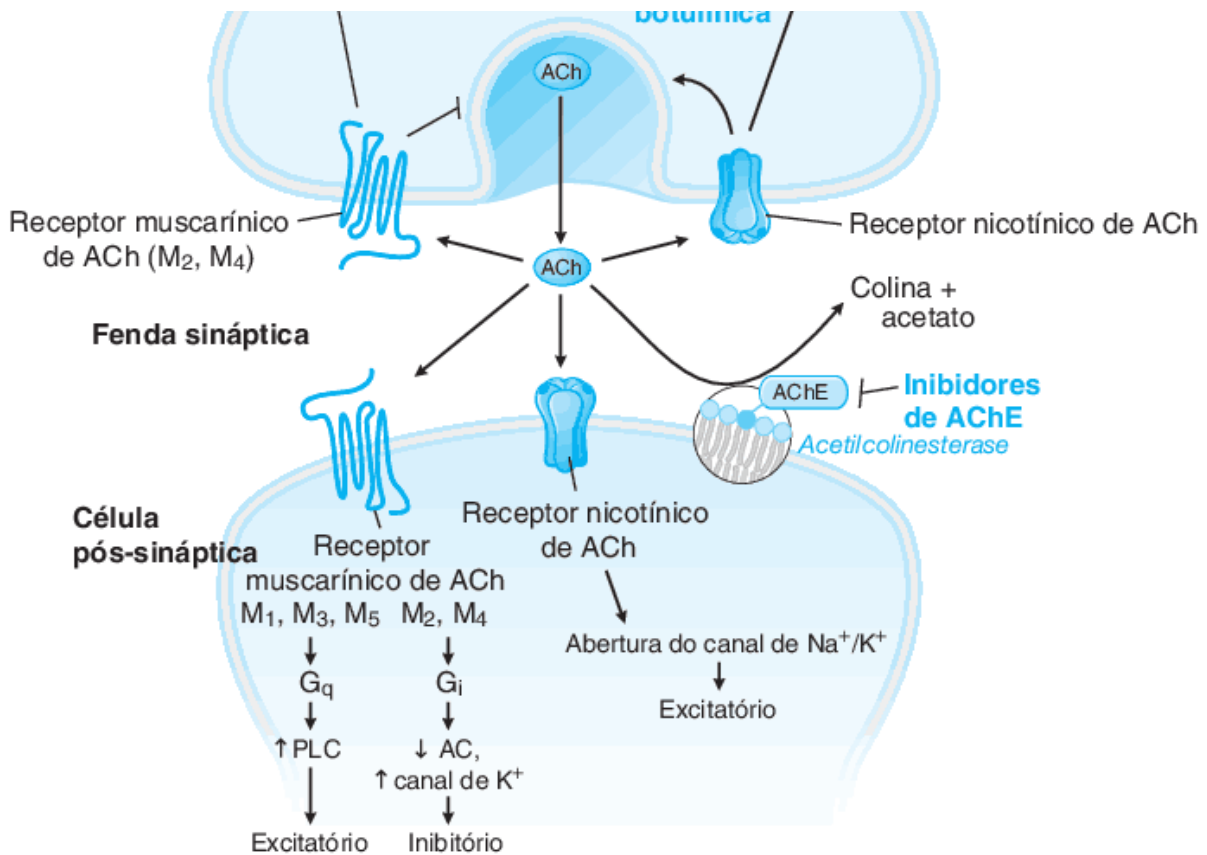


Fonte: MARIEB; HOEHN, 2018.

Quase todas as espécies de peixes peçonhentos apresentam atividades cardiovasculares (relaxamento ou vasodilatação), que envolvem estimulação de receptores muscarínicos por neurotransmissores como a acetilcolina (Ach) ou colinomiméticos presentes nas toxinas, este mecanismo está elucidado na Figura 16. Já os efeitos de aumento de contração e vasoconstrição estão relacionados com a atividade em adrenoceptores, estimulados por adrenalina e noradrenalina (CHURCH; HODGSON, 2002).

Ademais, os receptores muscarínicos e  $\beta$ -adrenoceptores estão envolvidos nas respostas de contração do músculo cardíaco, através da liberação de Ach endógena e catecolaminas (ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015; CAMPOS *et al.*, 2021).

**Figura 16** – Neurotransmissão colinérgica.



Fonte: BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018.

A concentração das toxinas presente nas peçonhas também se faz importante, a toxina do peixe *S. trachynis*, por exemplo, causa relaxamento muscular em baixas concentrações e contrações em altas concentrações (CHURCH; HODGSON, 2000). O efeito da peçonha da arraia *U. halleri* a depender da concentração utilizada, pode produzir reações biológicas opostas, sendo vasoconstrição ou vasodilatação (CHURCH; HODGSON, 2002).

#### 2.4.4 Atividades neuromusculares em toxinas de peixes peçonhentos

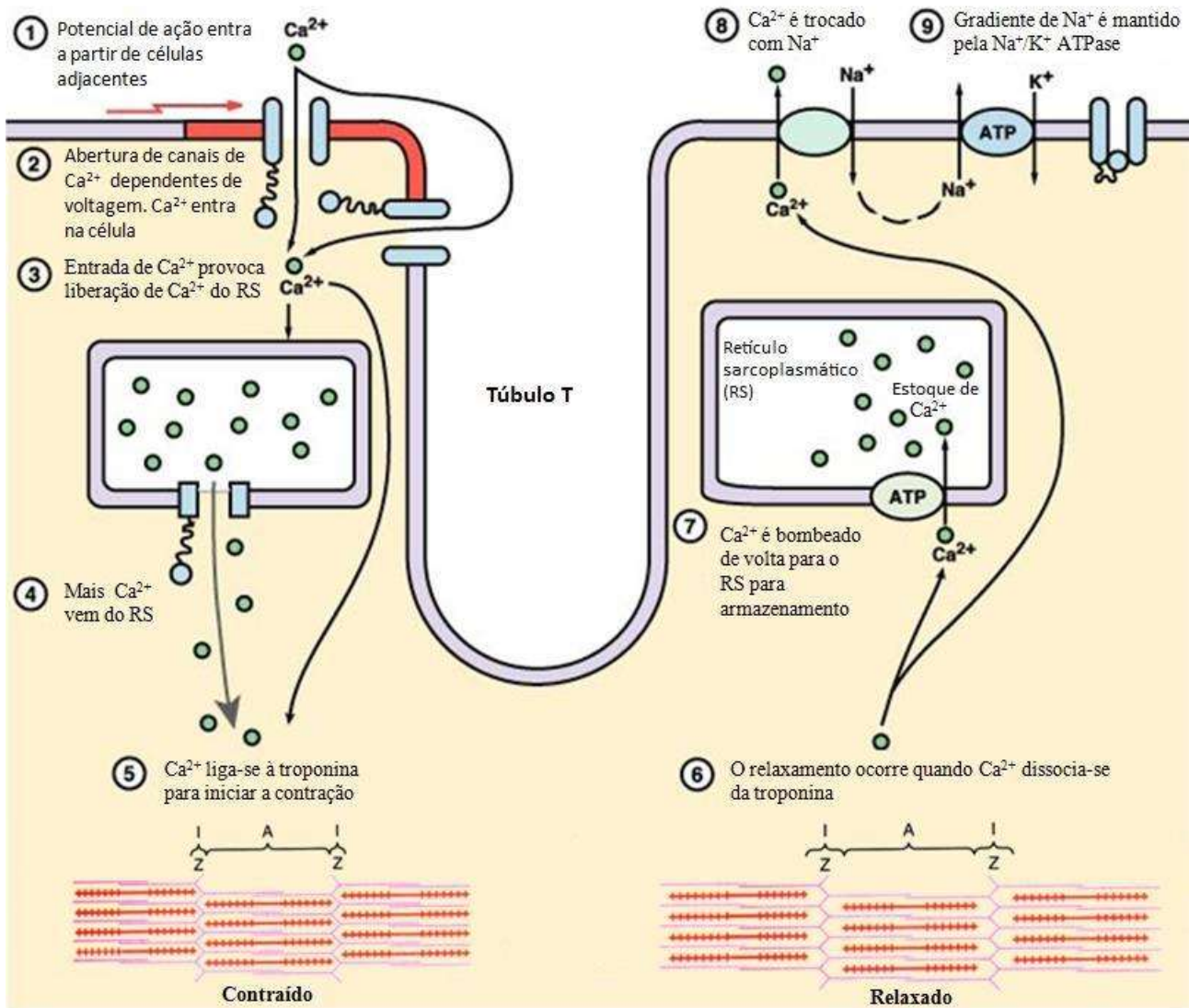
Os efeitos neuromusculares apresentados pelas toxinas de peixes peçonhentos (Tabela 3) estão relacionados com a liberação de neurotransmissores (Ach) e a captação destes pelos nervos pós-sinápticos, também dependem da concentração de íons bivalentes como o  $\text{Ca}^{2+}$  no interior das células. As toxinas desencadeiam a formação de poros na membrana o que acarreta no aumento do influxo de  $\text{Ca}^{2+}$ , estimulando a contração da musculatura (Figura 17) (CHURCH; HODGSON, 2002; HADDAD JÚNIOR, 2003; SANTOS, 2016).

**Tabela 3** – Atividades neuromusculares em toxinas de peixes peçonhentos

<b>Espécie</b>	<b>Atividade Neuromuscular</b>	<b>Mecanismo de ação</b>
<i>Synanceia trachynis</i>	Danos aos nervos e células musculares	Liberação de acetilcolina; Ação dependente de $\text{Ca}^{2+}$ ou $\text{Mg}^{2+}$ ; Impedimento da reciclagem sináptica
<i>Gymnapistes marmoratus</i>	Paralisia dos membros posteriores, fraqueza muscular, coma e parada respiratória	Mecanismo não elucidado
<i>Pterois volitans</i>	Fibrilação muscular; Inibição da atividade do músculo peitoral	Inibição neuromuscular pela liberação e posterior depleção, de acetilcolina
<i>Scorpaena guttata</i>	Efeitos neuromusculares insignificantes	Mecanismo não elucidado
<i>Scorpaena verrucosa</i>	Contração seguida de relaxamento em hemidiafragma	Liberação e/ou ativação de $\text{Ca}^{2+}$ ; Inibição da transmissão adrenérgica
<i>Trachinus draco</i>	Despolarização da membrana	Ação de $\text{Ca}^{2+}$ exógeno
<i>Plotosus canius</i>	Inibição de contrações do nervo frênico; Contração sustentada do músculo biventer cervicis.	Ação pré-sináptica impedindo a liberação de neurotransmissor

Fonte: Elaborada pelo autor com base em CHURCH; HODGSON, 2002.

**Figura 17 – Contração e relaxamento de musculatura**



Fonte: VASCONCELOS, 2019.

#### 2.4.5 Atividades citolíticas em toxinas de peixes peçonhentos

A grande maioria das toxinas presentes em peixes peçonhentos possui atividade hemolítica, sendo as atividades citolíticas menos comuns e comumente atribuídas à formação de poros na membrana celular (Tabela 4).

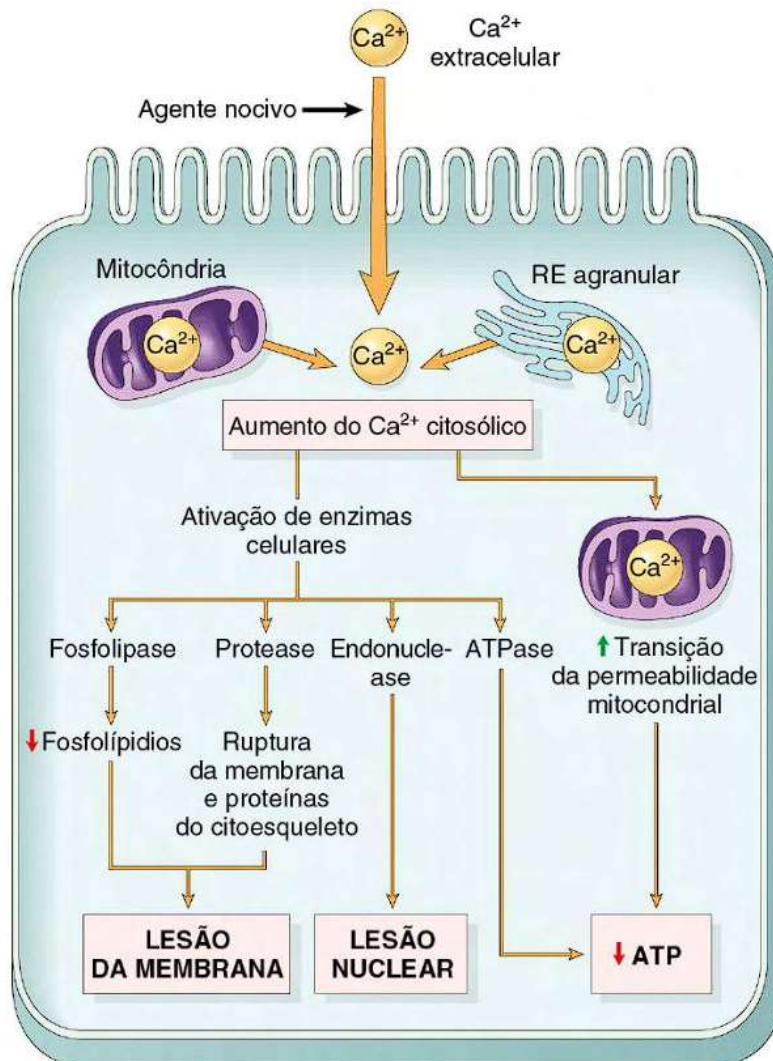
**Tabela 4** – Atividades citolíticas em toxinas de peixes peçonhentos

<b>Espécie</b>	<b>Atividade Citolítica</b>	<b>Mecanismo de ação</b>
<i>Synanceia trachynis</i>	Hemólise de eritrócitos de coelho	Formação de poros na membrana que geram nova condutância catiônica não seletiva; Aumento de $Ca^{2+}$ intracelular
<i>Pterois volitans</i>	Hemólise de eritrócitos de coelho	Não possui atividade de fosfolipase $A_2$ ( $PLA_2$ ); Formação de poros hidrofílicos nas membranas celulares; Aumento de $Ca^{2+}$ intracelular
<i>Scorpaena guttata</i>	Hemólise eritrócitos de ovelhas	Mecanismo não elucidado
<i>Scorpaena verrucosa</i>	Hemólise de eritrócitos de coelho	Mecanismo não elucidado
<i>Trachinus draco</i>	Hemólise de eritrócitos de coelho	Dracotoxina interage com glicoforina
<i>Plotosus canius</i>	Hemólise	Mecanismo não elucidado
<i>Heteropneustes fossilis</i>	Hemólise	Mecanismo não elucidado
<i>Plotosus lineatus</i>	Citotóxica	Mecanismo não elucidado
<i>Notesthes robusta</i>	Hemólise de eritrócitos de humanos	Mecanismo não elucidado contudo, não possui atividade de fosfolipase $A_2$ ( $PLA_2$ )
<i>Thalassophryne nattereri</i>	Hemólise de eritrócitos de camundongos	Mecanismo não elucidado contudo, não possui atividade de fosfolipase $A_2$ ( $PLA_2$ )

Fonte: Elaborada pelo autor com base em CHURCH; HODGSON, 2002.

O influxo de  $Ca^{2+}$  desencadeado pela formação de poros é responsável pelas lesões na membrana, lesões nucleares e redução das atividades celulares dependentes de ATP (Figura 18) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

**Figura 18** – Lesões celulares pelo aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico.

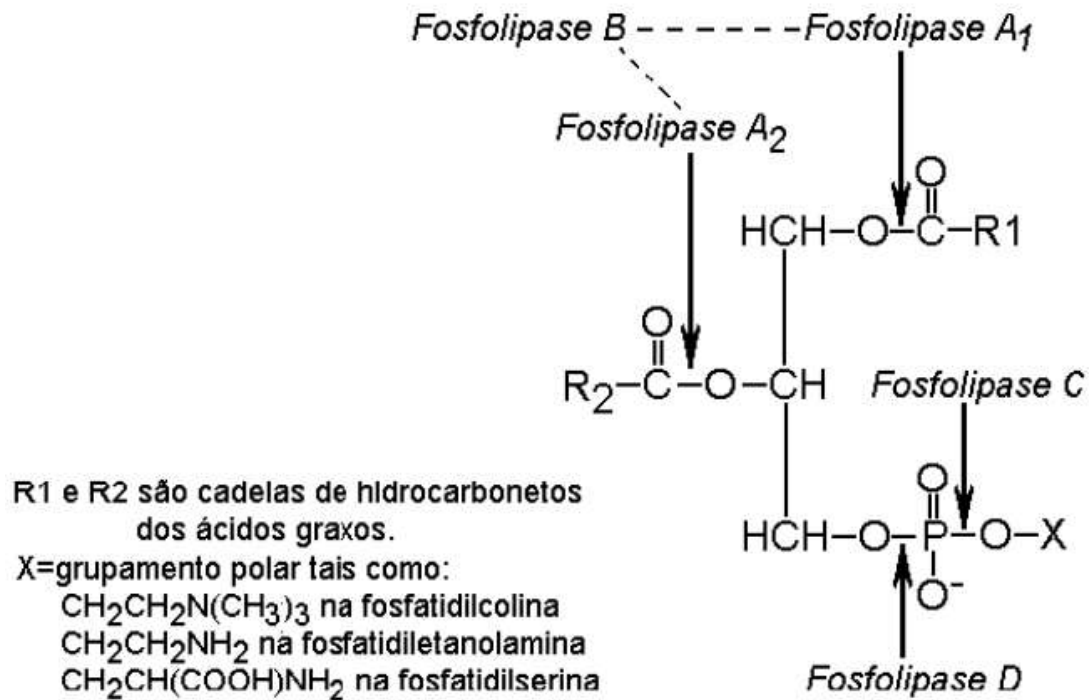


Fonte: KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013.

#### 2.4.6 Atividades da fosfolipase $A_2$

As fosfolipases compreendem uma superfamília de enzimas citolíticas, existindo diferentes tipos destas, classificadas conforme sítio de hidrólise (Figura 19), atuam sobre membranas celulares realizando a clivagem específica da ligação 2-acil-éster na posição *sn*-2 de fosfolípidos, promovendo a liberação de ácidos graxos e lisofosfolípidos, como ácido araquidônico (SANTOS-FILHO, 2009; PASCHOAL, 2015).

**Figura 19** – As diferentes fosfolipases.

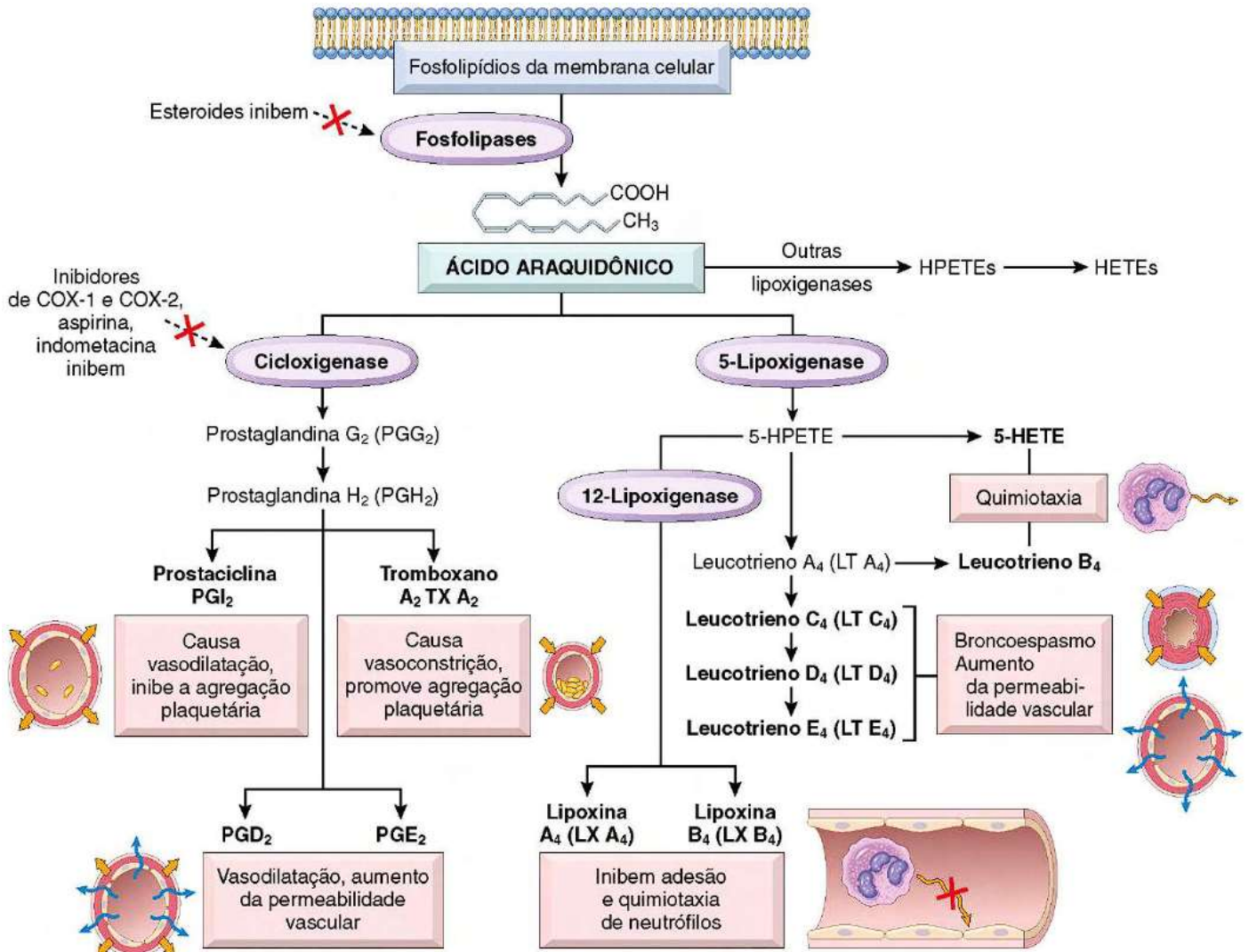


Fonte: SANTOS-FILHO, 2009

As PLA<sub>2</sub> (E.C. 3.1.1.4) catalisam reações dependentes de cálcio, foram as primeiras fosfolipases a serem descobertas após a observação da ação da peçonha de serpentes na hidrólise de fosfatidilcolina. Atividades de PLA<sub>2</sub> em toxinas de peixes foram relatadas recentemente em peixes-leão e arraias (MEMAR *et al.*, 2016; SOMMENG *et al.*, 2019; OLIVEIRA, 2015).

As atividades desencadeadas pela liberação de ácido araquidônico compreendem vasodilatação, vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, e inibição de adesão e quimiotaxia neutrofílica, mediadas por seus metabólitos, como prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas (Figura 20) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

**Figura 20** – Atividades relacionadas ao ácido araquidônico.



Fonte: KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013.

#### 2.4.7 Resposta Inflamatória e Rolamento de Leucócitos

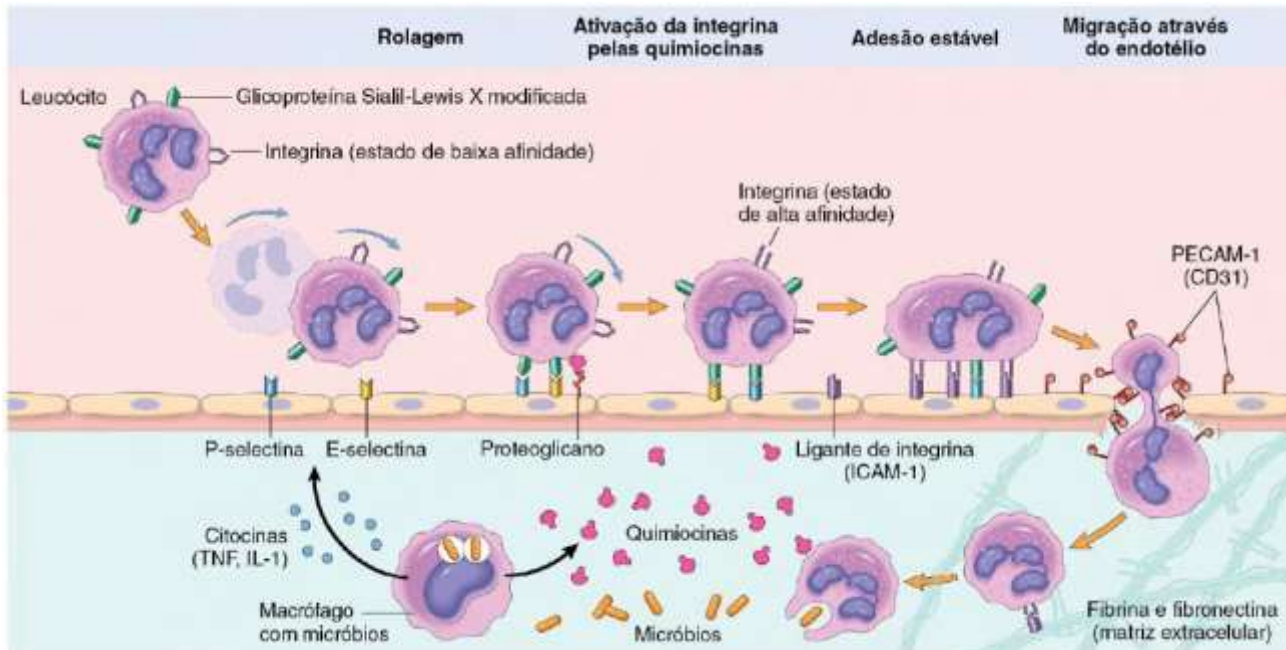
As toxinas encontradas em peixes peçonhentos possuem a capacidade de desencadear um processo inflamatório no organismo, nessa inflamação diversas células e moléculas estão envolvidas. Os leucócitos, que são células de defesa do organismo, migram da corrente sanguínea para os tecidos (diapedese) a fim de eliminar o patógeno causador de dano (neste caso, a toxina) (SHEN *et al.*, 2013).

Nesse processo de recrutamento das células do sistema imune (Figura 21), os tecidos liberam diversas citocinas e quimiocinas, a fim de atrair estas células, a entrada das mesmas ocorre por captura, rolamento, adesão e por fim transmigração.



Além disso, há a participação das moléculas de adesão, como as selectinas e integrinas (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

**Figura 21** – Rolamento de leucócitos, adesão e migração



Fonte: KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem por objetivo o levantamento de espécies de peixes peçonhentos distribuídos pelo Brasil e suas respectivas toxinas com potencial biotecnológico.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisão da literatura de estudos com toxinas de peixes peçonhentos presentes no Brasil;
- Síntese das principais espécies utilizadas nos trabalhos em questão;
- Destacar o potencial dos compostos bioativos encontrados nas toxinas desses peixes para o mercado farmacêutico;
- Levantamento das limitações e perspectivas futuras do emprego de toxinas de peixes peçonhentos como fonte de compostos bioativos.

## 4 METODOLOGIA

O levantamento dos dados referentes à toxinas de peixes peçonhentos presentes na biodiversidade brasileira foi realizado entre março e julho de 2022, por meio de pesquisa descritiva, utilizando bibliotecas virtuais de artigos científicos e produções acadêmicas nacionais e internacionais, sendo elas:

1. *ScienceDirect*,
2. *PubMed*;
3. *Google Scholar*;
4. Periódicos CAPES.

Para a pesquisa nessas plataformas foram empregadas combinações e variações de palavras-chave, como descrito na Tabela 5.

**Tabela 5** – Palavras-chave utilizadas nas bibliotecas virtuais

<b>Combinações de palavras-chave</b>	<b>Variações</b>	<b>Biblioteca virtual</b>
Compostos bioativos em toxinas de peixes	Compostos bioativos em veneno de peixes; Compostos bioativos em peçonha de peixes	
<i>Bioactive components in fish toxins</i>	<i>Bioactive components in fish venom</i> ; <i>Bioactive components in fish poison</i>	<i>ScienceDirect</i> ; <i>PubMed</i> ; <i>Google Scholar</i> e Periódicos CAPES.
<i>Pharmacological components in fish toxins</i>	<i>Pharmacological components in fish venom</i> ; <i>Pharmacological components in fish poison</i>	
Compostos farmacológicos de toxinas de peixes	Compostos farmacológicos do venenos de peixes; Compostos farmacológicos da peçonha de peixes	
<i>Fish bioactive peptides</i>	-	
Peptídeos ativos em peixes	-	

Fonte: O autor, 2022.

#### 4.1 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Filtros de busca foram utilizados, como referente às datas de publicação que compreenderam trabalhos publicados entre 2000 e 2022, e que continham em seus resumos pelo menos duas das palavras-chave empregadas, as obras que se repetiram nas buscas foram contabilizadas uma única vez. Os trabalhos que tratavam de toxinas presentes em diferentes órgãos dos peixes, que não fossem derivadas da peçonha ou muco, e que causam intoxicação após ingestão, foram excluídos.

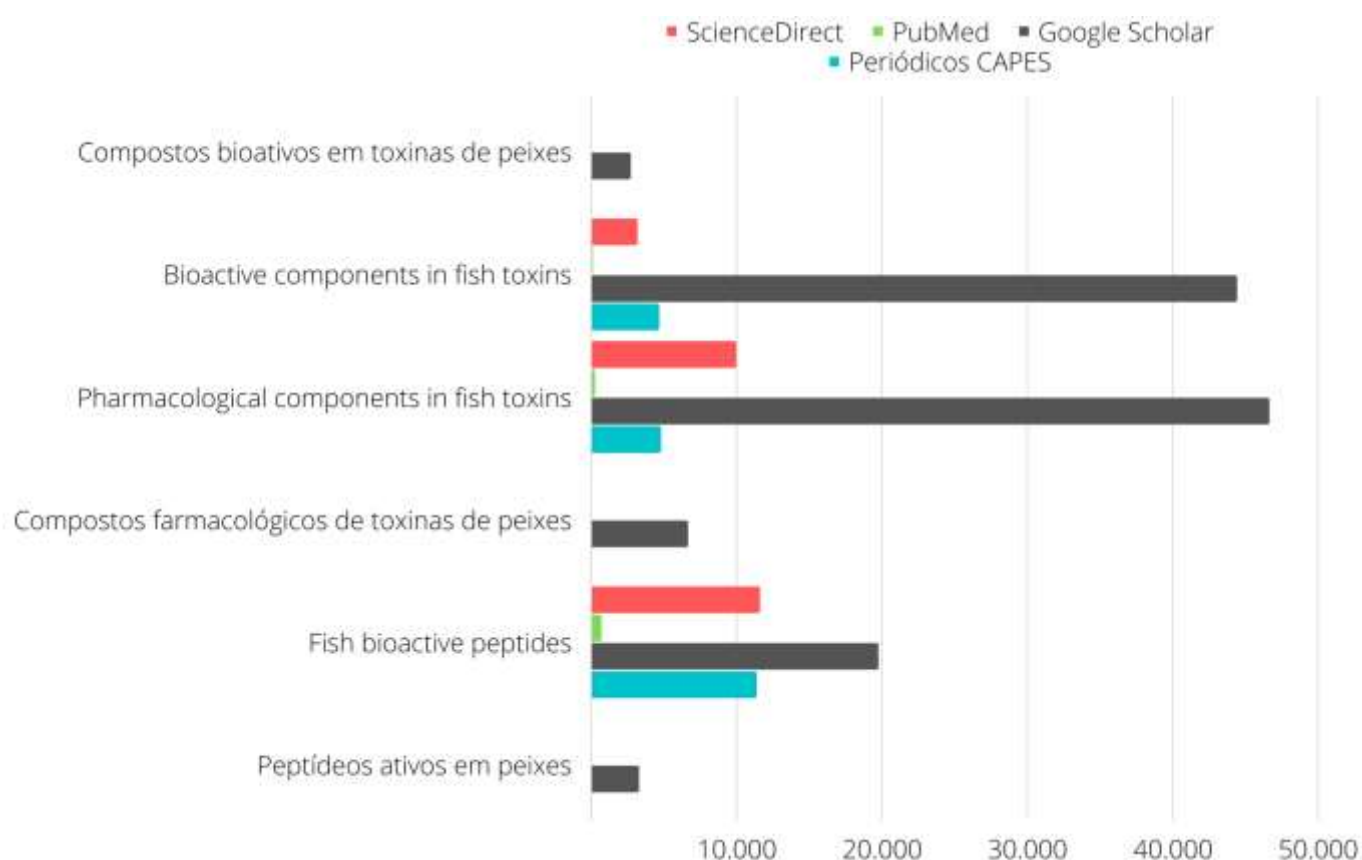
Após o criterioso processamento dos trabalhos, os mesmos foram analisados quanto a presença de espécies de peixes peçonhentos presentes no Brasil, para tanto os nomes científicos das mesmas foram pesquisados na plataforma “*FishBase*” (<https://www.fishbase.se/search.php>) que detém um compilado de informações acerca de espécies de peixes, como sua distribuição no mapa, nomes populares, ecologia, biologia, distribuição, aspectos morfológicos e fisiológicos, ciclo de vida, uso por humanos, dentre outras. E dessa maneira, foram selecionados apenas os trabalhos que continham espécies com distribuição pelo Brasil.

As metodologias, resultados, discussões e conclusões dos trabalhos selecionados foram analisadas e os dados foram compilados e apresentados na seção “Resultados e Discussão”.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa consistiu em combinações de palavras-chave em bibliotecas virtuais, o que levou a um total de 169.595 resultados brutos somando as quatro plataformas utilizadas (Gráfico 2). Esses resultados continham muitos trabalhos duplicados, ou que não se referiam ao objetivo desta pesquisa, dessa maneira os dados brutos foram processados e avaliados conforme descrito na metodologia.

**Gráfico 2** – Resultados apresentados pela busca das combinações de palavras-chave








Fonte: O autor, 2022.







Após o processamento, 100 trabalhos foram escolhidos, os mesmos foram avaliados quanto aos objetivos propostos, os que não traziam informações a respeito de um potencial biotecnológico foram excluídos, ademais analisou-se a distribuição das espécies pelo Brasil, excluindo também os trabalhos que tratavam de espécies estrangeiras, por fim foram utilizados 58 estudos para esta revisão bibliográfica, como apresenta a Tabela 6.



Após a análise dos trabalhos selecionados, as espécies de peixes

peçonhentos descritos nos mesmos que são naturais da biodiversidade brasileira ou espécies invasoras, mas que estejam amplamente distribuídas pelo país, foram catalogadas e organizadas na Tabela 6.

**Tabela 6** – Espécies de peixes peçonhentos e sua distribuição pelo Brasil

<b>Espécie</b>	<b>Nº de trabalhos</b>	<b>Distribuição pelo Brasil</b>	<b>Imagem</b>
<i>Scorpaena plumieri</i>	16	Regiões sudeste e sul, costa marinha	 <p>Fonte: BESTER, 2017</p>
<i>Thalassophryne nattereri</i>	10	Regiões nordeste e sudeste, costa marinha	 <p>Fonte: LOPES-FERREIRA, s.d</p>
<i>Pterois volitans</i>	8	Regiões nordeste e sudeste, costa marinha (peixe invasor)	 <p>Fonte: THE RED LIONFISH (<i>Pterois volitans</i>), s.d.</p>
<i>Potamotrygon motoro</i>	4	Regiões norte, centro-oeste, sudeste e sul, bacias dos rios Amazonas e Paraná	 <p>Fonte: PÉREZ, 2013</p>
<i>Potamotrygon rex</i>	4	Regiões norte e nordeste, bacia do rio Tocantins	 <p>Fonte: FINDFISH.INFO, s.d.</p>

<i>Potamotrygon falkneri</i>	3	Regiões sudestes, centro-oeste e sul, bacia do rio Paraná	 <p>Fonte: BORGES-ROAD, 2020</p>
<i>Potamotrygon gr. orbignyi</i>	3	Regiões norte e centro-oeste, bacia do rio Amazonas	 <p>Fonte: PIRKL, 2004</p>
<i>Cathorops spixii</i>	2	Regiões norte e nordeste, zonas estuárias	 <p>Fonte: FISHBASE, s.d.</p>
<i>Paratrygon aiereba</i>	2	Regiões norte e centro-oeste, bacia do rio Amazonas	 <p>Fonte: FISHBASE, s.d.</p>
<i>Pseudoplatystoma fasciatum</i>	1	Regiões norte, centro-oeste, sudeste e sul, bacias dos rios Amazonas e Paraná	 <p>Fonte: PEIXE-GATO - <i>Pseudoplatystoma fasciatum</i>, s.d.</p>
<i>Porichthys porosissimus</i>	1	Regiões norte, nordeste e sudeste e sul, costa marinha	 <p>Fonte: FISHBASE, s.d.</p>

<i>Acanthodoras spinosissimus</i>	1	Regiões norte e centro-oeste, bacia do rio Amazonas	 <p>Fonte: WIKIPEIXES, 2022</p>
<i>Potamotrygon scobina</i>	1	Regiões norte, nordeste e centro-oeste, bacias dos rios Amazonas e Tocantins	 <p>Fonte: CARVALHO, 2017</p>
<i>Dasyatis guttata</i>	1	Regiões nordeste e sudeste, costa marinha	 <p>Fonte: <i>Hypanus guttatus</i>, s.d.</p>
<i>Pimelodus maculatus</i>	1	Regiões nordeste, centro-oeste, sudeste e sul, bacias dos rios Paraná e São Francisco	 <p>Fonte: MANDI (<i>Pimelodus maculatus</i>), s.d.</p>



Fonte: O autor, 2022.

## 5.1 TOXINAS EM ESPÉCIES DE PEIXES PEÇONHENTOS ENCONTRADOS NO BRASIL

Conforme observado em outras espécies (Tabelas 1-4), de modo geral as toxinas encontradas na peçonha e no muco das espécies relatadas na Tabela 6, apresentam uma diversidade de propriedades ativas, incluindo atividades antimicrobianas, hemolíticas, vasodilatadoras, vasoconstritoras, cardiovasculares, neuromusculares e citotóxicas. A seguir, os estudos encontrados serão detalhados, quanto à atividade biológica e aos compostos ativos e mecanismos de ação das toxinas dos peixes peçonhentos do Brasil.



5.1.1 *Scorpaena plumieri***Quadro 1 – *Scorpaena plumieri* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="204 719 488 752"><i>Scorpaena plumieri</i></p>  <p data-bbox="209 974 475 1003">Fonte: BESTER, 2017</p>	 <p data-bbox="676 1234 1398 1263">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

O *S. plumieri* é um peixe peçonhento, nativo do Oceano Atlântico, que habita águas tropicais, corais e águas rasas em praias rochosas, sendo popularmente conhecido como peixe-escorpião, niquim-de-pedra, mamangava ou beatriz. O aparato inoculador desta espécie é formado por glândulas que se estendem por toda a região ântero-lateral e de espículos presentes nas nadadeiras dorsais, pélvicas e anais. (TENÓRIO, 2018).

As toxinas presentes na peçonha do *S. plumieri* apresentam atividade vascular sobre o SRAA (Figura 13), são capazes de converter a Ang I em Ang II e Ang (1-7), e a Ang II em Ang (1-7). Extratos do muco epidérmico são capazes de converter a Ang I em Ang II e Ang (1-7), mas não apresenta atividade frente à Ang II (TENÓRIO *et al.*, 2016; TENÓRIO, 2018)

O polipeptídeo Sp-GP (72 kDa) foi extraído da peçonha de *S. plumieri*, e apresenta atividade gelatinolítica sobre a matriz extracelular de células tumorais, determinada em ensaios *in vitro* e *in vivo* frente a células de glioblastoma multiforme p53

selvagem e de carcinoma ascítico de Ehrlich (SOPRANI, 2008).

Os resultados dos testes *in vitro* demonstram que a toxina bruta (SPB) e Sp-GP possuem efeitos antitumorais para glioblastoma p53 selvagem ( $DL_{50} = 3,9 \pm 0,98$  ug/mL e  $8,00 \times 10^{-12} \pm 2,94 \times 10^{-12}$  M, respectivamente) e carcinoma ascítico de Ehrlich ( $DL_{50} = 14,05 \pm 2,95$  ug/mL e  $1,22 \times 10^{-11} \pm 6,56 \times 10^{-12}$  M, respectivamente). Testes também foram realizados com células de glioblastoma p53 mutante, neste caso, ambos os peptídeos demonstraram um menor efeito inibitório ( $DL_{50} > 125$  ug/mL para SPB e  $DL_{50} > 1,39 \times 10^{-9}$  M para SPGP). Ademais, alterações morfológicas puderam ser observadas nestas linhagens quando tratadas com SPB e Sp-GP, indicando que o efeito antitumoral ocorre via estimulação da apoptose (SOPRANI, 2008).

Para os estudos *in vivo*, sondas radioativas, de elevada especificidade e pureza, de SPB e Sp-GP foram sintetizadas e injetadas via endovenosa caudal, em camundongos implantados nos coxins plantares com tumor de Ehrlich. Os resultados demonstraram que a SPB não é captada significativamente pelo tumor, já a Sp-GP é significativamente captada. Também foi realizado teste intratumoral da sonda Sp-GP, os resultados mostram aumento dos níveis dessa molécula no tumor e baixa captação em outros órgãos (SOPRANI, 2008). Por último, tanto o peptídeo Sp-GP quanto a SPB, não apresentaram toxicidade aguda em ensaios hematológicos e histopatológicos (SOPRANI, 2008).

A glicoproteína Sp-CTx, isolada da peçonha de *S. plumieri*, é formada por duas subunidades (de 65 kDa cada) e foi identificada como responsável pelo efeito hemolítico e cardiotoxico da peçonha. Os estudos apontaram ainda que a Sp-CTx forma poros nas membranas celulares e seus efeitos cardíacos envolvem o sistema adrenérgico e a cinética do  $Ca^{2+}$ , mediante a alteração da liberação e recaptação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático (GOMES, 2009). Posteriormente, GOMES e colaboradores (2013) demonstraram que a Sp-CTx forma agregados moleculares e o número de unidades por agregado pode prever o diâmetro do poro formado pela toxina.

Além disso, a peçonha bruta deste peixe também demonstrou efeito inotrópico positivo em músculos papilares, envolvendo a participação da liberação de noradrenalina das varicosidades adrenérgicas (GOMES *et al.*, 2013).

Os estudos referentes à ação cardíaca da Sp-CTx foram também

observados em testes *in vivo*. Nestes ensaios, esta glicoproteína produziu uma resposta bifásica, que consistiu em um aumento inicial da pressão sistólica e diastólica, seguido por um declínio sustentado dessas mesmas pressões e da frequência cardíaca (GOMES *et al.*, 2016). A atividade vasorelaxante já havia sido descrita por ANDRICH e colaboradores (2010), que demonstraram a participação do óxido nítrico nesta resposta.

Ademais, respostas cardíacas a Sp-CTx estão ligadas a componentes proteínicos, comprovados pelo ensaio com *Synanceia trachynis* Stonefish Anti venom (SFAV), comumente utilizado para verificar componentes proteínicos na atividade da peçonha (GOMES *et al.*, 2011).

MALACARNE e colaboradores (2018) trouxeram avanços no entendimento da ação e na caracterização da Sp-CTx, possibilitando sua preservação por até 60 dias a - 80 e -196 °C na presença de glicerol 10% e pH 7,4. Demonstraram ainda que a atividade hemolítica da toxina atinge seu nível mais alto no intervalo de pH 8-9 e é dependente de  $Ca^{2+}$  como já relatado anteriormente. Ademais, demonstraram pela primeira vez a atuação da Sp-CTx na formação de poros dependentes de lipídios em outros tipos celulares, que pode ser a razão da dor observada no envenenamento.

Estudos utilizando técnicas de proteômica realizados por LEMOS (2013) com a peçonha (SpV) e o muco da pele (SpSM) do *S. plumieri*, demonstraram que ambos exibem atividades gelatinolíticas e proteolíticas sobre o fibrinogênio. Esse estudo também evidenciou as atividades cardiovasculares, hialuronidásicas, inflamatórias e hemolíticas na peçonha, que não foram detectadas no muco.

A hemólise observada foi resultado de uma ação direta de constituintes da peçonha nas membranas de eritrócitos, pois a SpV não exibe atividade de fosfolipase A<sub>2</sub>. A SpSM foi capaz de aglutinar eritrócitos de coelho, o que indica a presença de proteínas de reconhecimento de carboidratos (lectinas), estes resultados estão em congruência com os encontrados por GOMES *et al.*, 2013.

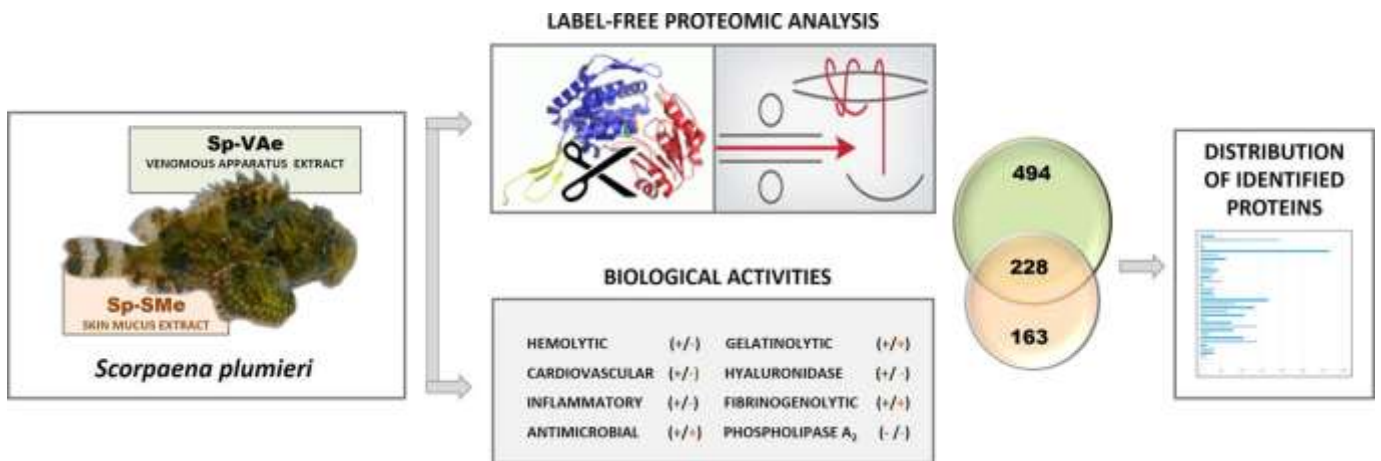
Outro achado importante desta pesquisa foi em relação a predominância de massas inferiores a 10 kDa nas amostras, demonstrando que tanto a peçonha quanto o muco de *S. plumieri* são ricas fontes de compostos bioativos.

A SpV também desencadeia respostas inflamatórias locais em experimentos realizados utilizando injeções no coxim plantar de camundongos. A resposta inflamatória é caracterizada pela liberação de mediadores pró-inflamatórios (TNF, IL-6 e MCP-1) e recrutamento de leucócitos no local da injeção do veneno, também

causam alterações histopatológicas no tecido da pata, distinguidas pela infiltração celular principalmente de neutrófilos seguido por células mononucleares (MENEZES *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2016).

Utilizando uma abordagem proteômica e funcional, BORGES e colaboradores (2018) analisaram a composição proteica e as atividades biológicas dos extratos da peçonha (Sp-VAe) e do muco da pele *S. plumieri* e identificaram 885 proteínas, 722 nos extratos de Sp-VAe e 391 no extrato de Sp-SMe. Destas proteínas 494 foram encontradas exclusivamente no Sp-VAe, enquanto 228 foram encontradas em ambos os extratos (Figura 22).

**Figura 22** – Análise de proteínas em *S. plumieri*.





Fonte: BORGES *et al.*, 2018.

Compostos ativos como lectinas, proteases e inibidores de proteases foram detectados em ambos os extratos, enquanto toxina formadora de poros e hialuronidases foram associadas apenas à Sp-VAe. Ambos os extratos apresentaram atividades proteolíticas e antimicrobianas, contudo, atividades cardiovasculares, inflamatórias, hemolíticas e nociceptivas foram observadas apenas em Sp-VAe (BORGES *et al.*, 2018).

### 5.1.2 *Thalassophryne nattereri*

**Quadro 2** – *Thalassophryne nattereri* e sua distribuição

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="172 533 531 568"><i>Thalassophryne nattereri</i></p>  <p data-bbox="185 745 512 808">Fonte: LOPES-FERREIRA, s.d.</p>	 <p data-bbox="676 1077 1398 1106">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

O *T. nattereri* pertence à família Batrachoididae e é popularmente conhecido como peixes-sapo, devido à sua aparência. Os peixes-sapo são predadores bentônicos endêmicos do litoral brasileiro. Não possuem escamas, mas apresentam espinhos afiados e ocos que possuem glândulas de peçonha em suas bases nas nadadeiras dorsais e nos opérculos (MARQUES, 2018).

Em 2005, MAGALHÃES e colaboradores, identificaram na peçonha do *T. nattereri* uma nova família de proteínas cininogenases, as natterinas, que apresentam estrutura primária única, caracterizada por uma combinação de técnicas de proteômica e transcriptômica. As natterinas induzem edema, nocicepção e clivam o cininogênio humano e peptídeos sintéticos derivados do cininogênio, liberando calidina (Lys-bradicinina), que inibem a atividade da ECA, tendo ação vasodilatadora.

A peçonha do *T. nattereri* induz a diminuição do influxo de leucócitos inflamatórios, e estudos demonstraram que as natterinas controlam as interações leucócito-parede endotelial de forma dependente de sinais negativos da cascata de sinalização TLR2/TLR4/Myd88, conhecidos como receptores *toll-like*. Esse efeito antagônico das natterinas é mediado pela ativação de fosfatases de serina/treonina e pela molécula de sinalização PI3K (LOPES-FERREIRA; GRUND; LIMA, 2014).

A sinalização de receptores *toll-like* não regulados (TLR) está associada à ocorrência de choques sépticos, doenças inflamatórias e câncer. Dessa maneira, é de grande importância a identificação de mecanismos de ação de substâncias endógenas ou exógenas que inibem a sinalização dependente de TLR em macrófagos, células e endotélio, definindo assim novos alvos moleculares em doenças inflamatórias agudas e crônicas (LOPES-FERREIRA; GRUND; LIMA, 2014).

O peptídeo *TnP* (patenteado em 10 países), isolado da peçonha de *T. nattereri*, tem ação anti-inflamatória, inibindo o tráfego de leucócitos inflamatórios para o sistema nervoso central (SNC), ensaios pré-clínicos demonstraram o uso seguro deste peptídeo e seus derivados sintéticos no controle da iniciação e exacerbação da asma e para o tratamento da esclerose múltipla, durante ou entre as crises, gerando efeitos sistêmicos em seu uso contínuo, que atenuam a neuroinflamação ocasionada pela doença, prevenindo a desmielinização (LOPES-FERREIRA; GRUND; LIMA, 2014; CIPOLARI; NETO; CONCEIÇÃO, 2020; KOMAGAE, 2013).

Ademais, resultados relatados por LOPES-FERREIRA; GRUND; LIMA (2014) em relação a resposta de memória, demonstraram que proteínas do veneno de *T. nattereri* modulam células B de memória, favorecendo o desenvolvimento de uma imunidade duradoura. O entendimento de como os epítopos antigênicos (menor porção de um antígeno capaz de gerar uma resposta imune), ativam o sistema imunológico e sustentam a memória imunológica demonstram um enorme potencial para a indústria farmacêutica.

A natectina (15 kDa), uma lectina galactose-específica pertencente à família das lectinas tipo C, foi isolada da peçonha de *T. nattereri*. As lectinas estão envolvidas em funções relacionadas a imunidade inata, desenvolvimento, regulação imune e homeostase, são receptores de ligação a glicanos capazes de reconhecer epítopos de glicanos em patógenos (LOPES-FERREIRA *et al.*, 2011).

A natectina apresenta atividade de hemaglutinação independente de  $\text{Ca}^{2+}$  e no sistema imune inato atua na mobilização de neutrófilos, e ensaios *in vivo* com camundongos, indicaram que componentes da peçonha de *T. nattereri* podem ser fontes de agentes imunomoduladores (LOPES-FERREIRA *et al.*, 2011).

Assim como descrito para o *S. plumieri*, o *T. nattereri* possui atividade conversora de angiotensina (Figura 14), hidrolisando Ang I em Ang II. Análises realizadas por cromatografia de troca catiônica indicaram que uma fração da toxina apresenta

atividade expressiva de conversão Ang I - Ang II, a fração foi analisada por eletroforese em gel de poliacrilamida revelando uma banda com 30 kDa, com tamanho semelhante às natterinas, toxinas já descobertas na peçonha de *T. nattereri* com atividade proteolítica. A análise por espectrometria de massa, indicou que a sequência proteica da ECA purificada da peçonha de *T. nattereri* é correspondente à natterina 1 (MARQUES, 2018).

Testes com esta fração proteica, realizados em ratos com endotélio intacto e sem endotélio pré-contraído com fenilefrina promoveram vasorelaxamento (dose-dependente) com diminuição da concentração de  $Ca^{2+}$ , demonstrando um efeito antagônico ao apresentado aos testes com a peçonha bruta. A identificação desta protease produtora de um peptídeo vasoativo na peçonha de *T. nattereri* é de extrema importância para futuras aplicações em indústria farmacêutica (TENÓRIO, 2014; MARQUES, 2018).

A conversão de Ang II em Ang (1-7) (com atividades de vasodilatação, anti-proliferação e apoptose) também se destaca na peçonha de *T. nattereri*, porém não é oriunda da ação de ECA-2, Catepsina A (CATA), Policarboxipeptidase (PRCP) e Carboxipeptidase 2 (CPA2), sendo esta conversão um objeto de estudo. Ainda na ação da peçonha, podem ser observadas atividades de carboxipeptidase tipo A (ACP) na formação de Ang (1-9) através de Ang I (TENÓRIO, 2014; MARQUES, 2018).

No muco presente na pele de *T. nattereri* foi identificada atividade de colagenase, que possuem potencial farmacêutico, podendo ser utilizadas na recuperação de ferimentos e queimaduras (TENÓRIO, 2014).

Uma família de peptídeos encontrados na peçonha de *T. nattereri* com atividades contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e antifúngicas, foram isolados e caracterizados recentemente. Uma análise de bioinformática utilizando o *UniProt*, demonstrou que esses peptídeos ativos são homólogos aos peptídeos de transcrição regulada por cocaína e anfetamina (CART) (CONCEIÇÃO *et al.*, 2020).

Posteriormente, a comparação da sequência de peptídeos obtidos da peçonha de *T. nattereri* com sequências de CART de *Homo sapiens* e *Danio rerio*, demonstrou alta homologia entre estas. O estudo ainda demonstrou que resíduos de cisteína são conservados, podendo desempenhar um papel fundamental na função e estrutura destes peptídeos (CONCEIÇÃO *et al.*, 2020).

Ademais, dois análogos de AMPs catiônicos, o Tn CRT2 e o Tn CRT3, foram projetados usando o algoritmo AMPA com base nas sequências encontradas.



Peptídeos amidados possuem carga positiva mais alta e maior atividade, dessa forma os peptídeos Tn CRT' s foram sintetizados com um C terminal amidado.

Os peptídeos Tn CRT2 e Tn CRT3 apresentaram alta atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, o segundo sendo altamente ativo contra *Candida albicans*. Apesar dos valores de concentração inibitória mínima (MIC) encontrados no estudo ser inferiores aos de peptídeos isolados de *Pterois volitans* e análogos de pardaxina, os AMPs da peçonha de *T. nattereri* são reconhecidos como potenciais compostos para aplicações contra microrganismos resistentes (CONCEIÇÃO *et al.*, 2020).

As análises da peçonha bruta de *T. nattereri* demonstraram atividades proteolíticas contra caseína e gelatinolíticas. Ademais, não foram encontradas atividades de fosfolipase A2 na peçonha ou muco de *T. nattereri*, o que sugere um mecanismo alternativo de hemólise (LOPES-FERREIRA *et al.*, 1998; LOPES-FERREIRA *et al.*, 2011).

### 5.1.3 *Pterois volitans*

**Quadro 3 – *Pterois volitans* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="236 1487 459 1520"><i>Pterois volitans</i></p>  <p data-bbox="180 1792 517 1854">Fonte: THE RED LIONFISH (<i>Pterois volitans</i>), s.d.</p>	 <p data-bbox="1114 1574 1206 1601">BRASIL</p> <p data-bbox="676 2040 1394 2067">Fonte: Elaborado pelo autor com base em Aquamaps, 2019.</p>



O *P. volitans*, conhecido popularmente como peixe-leão, é um peixe peçonhento pertencente à família Scorpaenidae. Apresentam espinhos longos e delgados, recobertos por um epitélio de bainha que contém glândulas produtoras de peçonha, na barbatana dorsal, na nadadeira pélvica e na nadadeira anal. São nativos de águas tropicais da região do Indo-Pacífico. Devido à sua beleza, são também animais ornamentais de aquário. É um peixe invasor na biodiversidade brasileira, não possuindo predadores neste *habitat*, relatos de acidentes com peixe-leão datam 1997 (HADDAD JÚNIOR *et al.*, 2015).

A peçonha de *P. volitans* pode provocar manifestações sistêmicas como efeitos cardíacos e afetar a pressão arterial. Acredita-se que essas atividades sejam devido à liberação de óxido nítrico (HADDAD JÚNIOR *et al.*, 2015).

Proteínas presentes na peçonha de *Pterois volitans* demonstraram potencial atividade antioxidante quando testadas frente ao 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), inibindo a atividade de radicais livres do composto, com concentração inibitória média  $IC_{50} = 1,55$  mg/mL. Antioxidantes naturais, como estas proteínas, podem ter aplicações na prevenção de câncer e doenças cardiovasculares (SOMMENG *et al.*, 2019).

A injeção da peçonha de *P. volitans* em coelhos teve como resultado a queda da pressão arterial e aumento da frequência respiratória. Curiosamente, experimentos também demonstraram que as contrações cardíacas ocasionadas pela peçonha injetada continuaram mesmo após a morte clínica em camundongos (SAUNDERS; TAYLOR, 1959).

Testes avaliaram os efeitos da peçonha de *P. volitans* sobre a pressão arterial, obtendo como resultado ações bifásicas, vasoconstritoras e vasodilatadoras. Também demonstraram que as atividades de relaxamento vascular são dependentes do endotélio. O mecanismo de relaxamento foi explorado na peçonha do peixe-leão, e verificou-se que as toxinas atuam em receptores muscarínicos, ocasionando relaxamento através da liberação de óxido nítrico (NO), o efeito foi confirmado pela inibição da atividade com um inibidor de síntese do NO (CHURCH; HODGSON, 2002).

Efeitos inotrópicos e cronotrópicos também foram observados em experimentos *in vivo* com a peçonha de *P. volitans*, as atividades estão envolvidas com a estimulação de  $\beta$ -adrenoceptores através de liberação de acetilcolina e catecolaminas (ZIEGMAN; ALEWOOD, 2015). Ademais, as respostas cardíacas podem ser atenuadas pelo *Synanceia trachynis* Stonefish Anti venom (SFAV), que assim como em *S. plumieri*,

demonstram o envolvimento de componentes proteínicos na atividade da peçonha (GOMES *et al.*, 2011).

Na peçonha de *P. volitans* também foram encontradas proteases gelatinolíticas, com peso molecular em torno de 45 kDa e hialuronidase (75 kDa), uma enzima facilitadora da difusão de líquidos injetáveis, com atividade pronunciada em pH 6,6. Ademais, foram encontrados compostos antinociceptivos em experimentos de injeção da peçonha *in vivo*, que demonstraram que a mesma causa um aumento dose-dependente na atividade de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e ATPase, que são conhecidos por mediar a dor (BALASUBASHINI *et al.*, 2008).



Um peptídeo de 7,6 kDa foi isolado da peçonha de *P. volitans* por BALASUBASHINI *et al.*, 2006a, e sua eficácia avaliada contra células cancerígenas *in vitro*. A estrutura do peptídeo e seu mecanismo de ação não foram elucidados, porém observou-se a indução seletiva da apoptose em células HEp2 e HeLa, sem ocasionar efeitos deletérios em linfócitos humanos.

Estudos recentes demonstraram a presença de fosfolipase A2 na peçonha de *P. volitans*, a mesma foi denominada PV-PLA2 (*Pterois volitans - phospholipase A2*), esta enzima foi purificada e utilizada por SOMMENG e colaboradores (2019) com a finalidade de investigar sua ação frente a atividade antirretroviral *in vitro*. Os ensaios demonstraram atividade antirretroviral contra retrovírus símio sorotipo-2, com taxa de inibição de 97%. A inibição significativa demonstra que a enzima extraída da peçonha de *P. volitans* possui potencial para se tornar substâncias anti-HIV.

Ademais, SOMMENG *et al.*, 2020a, 2020b testaram a PV-PLA2 purificada frente a ação antimicrobiana, e demonstraram que a mesma possui ações inibitórias para *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Salmonella spp.* O grupo ainda foi responsável por padronizar um método de extração e precipitação de PLA<sub>2</sub> proveniente da peçonha de *P. volitans*, utilizando sulfato de amônio.

#### 5.1.4 *Potamotrygon motoro*

**Quadro 4 – *Potamotrygon motoro* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="188 607 497 645"><i>Potamotrygon motoro</i></p>  <p data-bbox="217 853 464 887">Fonte: PÉREZ, 2013</p>	 <p data-bbox="671 1122 1390 1155">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

A *P. motoro* é uma arraia de água doce, sendo a espécie com maior distribuição na família Potamotrygonidae, ocorrendo nas três maiores bacias hidrográficas da América do Sul: Amazonas, Paraná-Paraguai e Orinoco. Possui um aparato inoculador de toxinas retroserrilhado aderido à cauda (OLIVEIRA JÚNIOR, 2014).

Do extrato bruto da peçonha de *P. motoro* foi identificada uma enzima com atividade hialuronidásica (79 kDa), o pH ótimo para a enzima é 4,2 e a atividade máxima é obtida a 40°C (MAGALHÃES; SILVA JÚNIOR; ULHOA, 2008).



A peçonha de *P. motoro* foi injetada via intraplantar em camundongos, e logo nas primeiras horas foi observado a formação de edema, a liberação de mediadores inflamatórios (IL-6, MCP-1 e KC) e o aumento na contagem de neutrófilos. Entre 24 a 48 h, também se observou um aumento de eosinófilos, linfócitos e macrófagos (KIMURA *et al.*, 2014).

Extratos da peçonha da arraia *P. motoro* produziram hipotensão acentuada em ensaios realizados com ratos anestesiados, esta atividade à vasodilatação periférica causada pela ativação de receptores muscarínicos. Ademais, devido a observação de respostas contráteis e efeitos colinérgicos no íleo isolado de *Cavia*

*porcellus* (guinea pig) após injeção da peçonha de *P. motoro*, acredita-se que a mesma contenha acetilcolina ou um colinomimético (CHURCH; HODGSON, 2002).

### 5.1.5 *Potamotrygon rex*

**Quadro 5 – *Potamotrygon rex* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="212 882 469 918"><i>Potamotrygon rex</i></p>  <p data-bbox="169 1160 507 1189">Fonte: FINDFISH.INFO, s.d.</p>	 <p data-bbox="671 1397 1385 1426">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

A *P. rex*, anteriormente descrita como *P. cf. henlei*, distribuída por todos os rios do centro-oeste brasileiro, assim como as outras arraias citadas neste trabalho pertence a classe Chondrichthyes e família Potamotrygonidae, esta espécie possui ferrões contendo peçonha e muco epidérmico com toxinas (MONTEIRO-DOS-SANTOS *et al.*, 2011).

Um estudo realizado por MONTEIRO-DOS-SANTOS *et al.*, 2011 com o objetivo de demonstrar propriedades farmacológicas na peçonha e no muco de *P. cf. henlei*, apontou que a peçonha e o muco apresentam atividades nociceptivas, edematogênicas e levam a proteólise em camundongos, ademais também observaram um processo inflamatório local, induzindo o aumento no rolamento de leucócitos.

A atividade edematogênica depende de uma associação entre

mediadores que aumentam a permeabilidade vascular e os que aumentam o fluxo sanguíneo. A formação de edema observada pode ter sido ocasionada pela ação de mediadores vasoativos derivados de grânulos de mastócitos, como serotonina e histamina. Os resultados obtidos levantam a hipótese de que a peçonha de *P. cf. henlei* desencadeia liberação local de mediadores vasoativos, citocinas e quimioatraentes o que regula a expressão de moléculas de adesão, como as selectinas, e permitem o recrutamento leucocitário (MONTEIRO-DOS-SANTOS *et al.*, 2011).

Ademais, encontraram atividade antimicrobiana na amostra de muco, assim como já relatado, os AMPs são importantes componentes da camada mucosa epidérmica de peixes e dessa maneira o muco de *P. cf. henlei* pode ser uma boa fonte de novos AMPs para aplicações na saúde humana (MONTEIRO-DOS-SANTOS *et al.*, 2011).



Em um estudo posterior, CONCEIÇÃO e colaboradores (2012) analisaram os compostos antimicrobianos do muco de *P. cf. henlei*, onde encontraram um polipeptídeo de 16072,8 Da, denominado PcfHb, semelhante à cadeia  $\beta$  da hemoglobina, que apresentou atividade contra bactérias *Micrococcus luteus* e *Escherichia coli*, e contra leveduras *Candida tropicalis*, sem atividades hemolíticas. A estrutura do polipeptídeo permite inferir que sua ação se dá pela permeabilização das membranas bacterianas.

Ademais, por não apresentar atividades hemolíticas, este polipeptídeo possui potencial para uso terapêutico em outros vertebrados, como em humanos e exibe uma baixa resposta pró-inflamatória no ambiente microcirculatório indicando potencial atividade imunogênica (CONCEIÇÃO *et al.*, 2012).

Estudos anteriores já identificaram peptídeos homólogos à cadeia  $\beta$  da hemoglobina (Hb $\beta$ ), assim como a identificada em *Potamotrygon rex*, isolados dos tecidos epiteliais da pele e brânquias do bagre *Ictalurus punctatus*. A Hb $\beta$ P-1, foi sintetizada e testada frente a atividade antibacteriana, apresentando efeitos moderados contra algumas bactérias gram-negativas, tendo sua principal atividade contra parasitas, e não apresentou atividade hemolítica (CHURCH; HODGSON, 2002).

A espécie foi descrita recentemente como *Potamotrygon rex* (CARVALHO, 2016) e um estudo realizado por MONTEIRO-DOS-SANTOS *et al.*, 2019 demonstrou atividades biológicas distintas na peçonha de *P. rex*, relacionadas ao sexo e a idade, a peçonha de fêmeas jovens causam maior ativação da resposta nociceptiva e a peçonha de adultos de ambos os sexos induzem a fase exsudativa no processo inflamatório, rompimento de vasos e neutrofilia.

5.1.6 *Potamotrygon falkneri***Quadro 6 – *Potamotrygon falkneri* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="188 719 507 752"><i>Potamotrygon falkneri</i></p>  <p data-bbox="165 992 526 1025">Fonte: BORGES-ROAD, 2020</p>	 <p data-bbox="676 1261 1398 1294">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>



A *P. falkneri* é uma arraia da classe dos Chondrichthyes, família Potamotrygonidae, sendo peixe de esqueleto cartilagenoso, representantes dessa família são totalmente restritos ao ambiente de água doce. A *P. falkneri* pode ser encontrada nos rios da Argentina, Paraguai e Brasil. O aparato inoculador de toxinas da *P. falkneri* é denominado de ferrão, o mesmo é retroserrilhado e está aderido à cauda, é recoberto por um tegumento composto por tecidos glandulares e contém atividades tóxicas (BARBARO *et al.*, 2007; FRIHLING, 2017).

Atividades evidenciadas na toxina da arraia *P. falkneri* compreendem atividades dermonecrótica, miotóxica, hialuronidásica caseinolítica, gelatinolítica e fibrinogenolítica, a injeção da peçonha em camundongos provocou reações inflamatórias leves. Ademais, efeitos imunogênicos foram observados após injeção da peçonha em coelhos, induzindo a formação de anticorpos, sendo observada reatividade antigênica cruzada com a peçonha de *Dasyatis guttata* (BARBARO *et al.*, 2007).

Atividades de fosfolipase A<sub>2</sub> foram observadas em extrato bruto da peçonha de *P. falkneri*, desta maneira apresentando um grande potencial para posteriores aplicações referentes a hidrólise de fosfolípídeos e inflamação (OLIVEIRA JÚNIOR, 2014).

#### 5.1.7 *Potamotrygon gr. orbigny*

**Quadro 7 – *Potamotrygon gr. orbigny* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="220 1010 464 1081"><i>Potamotrygon gr. orbigny</i></p>  <p data-bbox="225 1346 459 1375">Fonte: PIRKL, 2004</p>	 <p data-bbox="1107 1086 1193 1115">BRASIL</p> <p data-bbox="675 1534 1393 1563">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

A *P. gr. orbigny* é uma arraia da classe dos Chondrichthyes, família Potamotrygonidae, e possui características morfológicas similares a *P. motoro* e *P. falkneri*. São comuns em todos os sistemas fluviais da América do Sul que drenam para o Oceano Atlântico (MAGALHÃES *et al.*, 2006).

A injeção da peçonha de *P. gr. orbigny* em camundongos induziu respostas edematogênicas e nociceptivas, demonstrando também aumentos expressivos no rolamento de leucócitos. Também foram observadas indução de necrose e baixo nível de atividade proteolítica. Quando a peçonha foi injetada juntamente com o muco, a



atividade necrosante foi mais intensa (MAGALHÃES *et al.*, 2006).

Um peptídeo chamado Orpotrin foi identificado na peçonha da arraia *P. gr. orbigny*, o mesmo foi isolado, caracterizado e seu análogo sintético demonstrou atividade vasoconstritora em camundongos. A presença de compostos de baixa massa molecular em peçonhas, venenos e mucos se faz importante para o diagnóstico clínico e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, além da produção de anti-soro (CONCEIÇÃO *et al.*, 2006).

No trabalho realizado por MAGALHÃES *et al.* (2006) o aumento expressivo de leucócitos circulantes não teve um mecanismo determinado, porém CONCEIÇÃO *et al.*, 2009 encontraram um novo peptídeo, denominado Porflan, que em ensaios *in vivo* com camundongos induziu o aumento do nível de leucócitos circulantes para as vênulas pós-capilares. Ademais, observaram que o Porflan regulou a expressão de importantes moléculas como P-selectina e L-selectina, atuando dessa forma como um receptor na membrana celular e ativando o recrutamento de leucócitos.

#### 5.1.8 *Cathorops spixii*

**Quadro 8 – *Cathorops spixii* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
 <p><i>Cathorops spixii</i></p> <p>Fonte: FISHBASE, s.d.</p>	 <p>Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>



O *C. spixii* é um peixe peçonhento da família Ariidae, sendo o bagre mais comum na costa brasileira, havendo registros de sua ocorrência ao longo do litoral do Atlântico Ocidental, do litoral centro-americano ao sul do Brasil. Os acidentes envolvidos com *C. spixii* ocorrem quando o ferrão penetra na pele, liberando a peçonha juntamente com o muco presente na pele do animal (RAMOS *et al.*, 2012).



O trabalho de RAMOS *et al.*, 2012, demonstrou que a peçonha contida no ferrão e o muco presente na pele de *C. spixii* possuem componentes distintos, porém foi identificada nas duas substâncias uma proteína Wap65 (54 kDa) homóloga à hemopexina, tal proteína tem ação inflamatória dose-dependente e induz um aumento no rolamento de leucócitos em ratos.

Os pesquisadores também demonstraram que frações peptídicas obtidas da peçonha e do muco de *C. spixii* possuem atividades antimicrobianas, a primeira fração demonstrou inibição frente a bactéria gram-positiva *Micrococcus luteus* e contra a bactéria gram-negativa *Escherichia coli* e o fungo *Candida albicans*, já a segunda fração apresentou atividade antimicrobiana apenas contra *E. coli* (RAMOS *et al.*, 2012).

Ademais, três frações diferentes de peptídeos contidos na peçonha e no muco provocaram alterações no fluxo e no calibre dos vasos sanguíneos (RAMOS *et al.*, 2012), em contraponto ao estudo de JUNQUEIRA e colaboradores (2007) no qual não foi observado alterações no diâmetro dos vasos sanguíneos após a injeção de peçonha bruta de *C. spixii* ou de seu muco cutâneo em ratos.

#### 5.1.9 *Paratrygon aiereba*

**Quadro 9** – *Paratrygon aiereba* e sua distribuição

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="209 568 485 607"><i>Paratrygon aiereba</i></p>  <p data-bbox="209 891 485 920">Fonte: FISHBASE, s.d.</p>	 <p data-bbox="679 1106 1398 1135">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

A *P. aiereba* é uma arraia da classe dos Chondrichthyes, família Potamotrygonidae, gênero *Paratrygon*, apresentam um ferrão menor que arraias de outros gêneros, esta espécie se camufla com facilidade devido a sua cor clara. Entre as espécies de arraias, *P. motoro*, *P. orbignyi* e *P. aiereba* possuem ampla distribuição e são encontradas em mais de uma bacia hidrográfica (TURIBIO, 2018).

O ferrão de *P. aiereba* é recoberto por um muco composto por componentes imunogênicos, enzimas proteolíticas e peptídeos antimicrobianos. TURIBIO, (2018) realizou ensaios com o objetivo de identificar atividades biológicas no muco das arraias *P. aiereba*. Atividades relacionadas a formação de edema, nocicepção e rolamento de leucócitos foram analisadas *in vivo*, utilizando como modelo camundongos.



Como resultado após injeção nas patas, pode-se observar a formação de edema nas primeiras horas e posterior diminuição, a nocicepção estava presente, porém não apresentou atividade dose-dependente e por fim, os efeitos de rolamento de leucócitos apresentaram ação dose-dependente (TURIBIO, 2018).

Ao comparar amostras de muco e de peçonha de *P. aiereba*, AIRES (2018) observou que os perfis proteicos eram muito parecidos. Foram identificados no

muco componentes entre 8 a 100 kDa e pelo menos três proteínas com atividades gelatinolíticas e caseinolíticas. Ademais, o estudo demonstrou atividade importante sobre os fosfolípídeos e um peptídeo (similar a  $\beta$ -defensina) com 4.907,8 Da foi isolado, o mesmo mostrou atividade antimicrobiana frente a bactéria Gram-negativa *Micrococcus luteus*.

#### 5.1.10 *Pseudoplatystoma fasciatum*

**Quadro 10** – *Pseudoplatystoma fasciatum* e sua distribuição

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="220 1010 485 1077"><i>Pseudoplatystoma fasciatum</i></p>  <p data-bbox="172 1290 528 1384">Fonte: PEIXE-GATO - <i>Pseudoplatystoma fasciatum</i>, s.d.</p>	 <p data-bbox="679 1554 1401 1585">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

O *P. fasciatum* é um peixe peçonhento da ordem Siluriforme, é popularmente conhecido como bagre ou peixe-gato devido a presença de barbilhões próximos a boca, esta espécie vive em regiões de água doce, como a bacia do rio Amazonas e do rio Paraná. Apresenta espinhos nas regiões dorsais, peitorais e nas barbatanas, esses aparelhos inoculadores de peçonha, exceto os da região dorsal, são constituídos por uma estrutura óssea rígida e recobertos por bainha tegumentar que possui glândulas especializadas (LOPES-FERREIRA *et al.*, 2014a).



Um estudo realizado por LOPES-FERREIRA *et al.*, 2014a demonstrou

pela primeira vez o efeito do envenenamento pela peçonha de *P. fasciatum* em camundongos. Além disso, os resultados da análise do perfil protéico apresentaram três bandas de interesse: um grupo de bandas em torno de 66 kDa, outro grupo localizado entre 28 e 30 kDa e um terceiro grupo localizado abaixo de 18 kDa.

Os autores ainda identificaram a presença de mediadores envolvidos na resposta inflamatória, sendo mediadores lipídicos (LTB4 e PGE2), citocinas (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas (KC e MCP-1). Ademais, sugeriram que as respostas edematogênicas e nociceptivas causadas pela peçonha podem estar relacionadas a serotonina, leucotrina e prostaglandinas (LOPES-FERREIRA *et al.*, 2014a).

#### 5.1.11 *Porichthys porosissimus*

**Quadro 11** – *Porichthys porosissimus* e sua distribuição

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="181 1339 528 1375"><i>Porichthys porosissimus</i></p>  <p data-bbox="217 1503 491 1532">Fonte: FISHBASE, s.d.</p>	 <p data-bbox="687 1778 1406 1807">Fonte: Elaborado pelo autor com base em Aquamaps, 2019.</p>



O *P. porosissimus* pertence à família Batrachoididae, também é conhecido como peixe-sapo, são encontrados nos Oceanos Pacífico e Atlântico. LOPES-FERREIRA e colaboradores (2014b) sugeriram a presença de glândulas de veneno associadas aos espinhos nesta espécie de peixe-sapo, que até então não era

considerada peçonhenta.

Os experimentos realizados pelos pesquisadores, mostraram que a peçonha de *P. porosissimus* induz respostas nociceptivas, edematogênicas, inflamação e constrição arteriolar em camundongos. Ademais, identificaram no extrato da peçonha de *P. porosissimus*, por meio de análise por espectrometria de massa, a presença de proteínas anteriormente encontradas em peçonha de outras espécies de peixes e outros animais peçonhentos.

#### 5.1.12 *Acanthodoras spinosissimus*

**Quadro 12 – *Acanthodoras spinosissimus* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="261 1160 464 1227"><i>Acanthodoras spinosissimus</i></p>  <p data-bbox="197 1442 520 1469">Fonte: WIKIPEIXES, 2022.</p>	 <p data-bbox="1126 1227 1209 1254">BRASIL</p> <p data-bbox="692 1675 1410 1702">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>



O *A. spinosissimus* é um peixe da ordem Siluriforme, da qual fazem parte bagres espinhosos, é conhecido popularmente como bacuzinho roncador, sendo encontrado em águas doces da América do Sul. Esta espécie é muitas vezes comercializada em lojas que trabalham com aquarismo, sendo um peixe ornamental. Os peixes dessa espécie possuem crinotoxinas produzidas por glândulas axilares, que diferem das peçonhas observadas anteriormente, pois sua liberação não depende de um

aparato inoculador como espinhos e ferrões (MACEDO, 2021).

A fim de analisar as atividades antimicrobianas da crinotoxina de *A. spinosissimus*, MACEDO, 2021 realizou estudos frente às bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* e o fungo *Candida albicans*. Isolados protéicos com massas de 543 e 544 Da, respectivamente, demonstraram efeito inibidor contra os microrganismos empregados. Ademais, o estudo também empregou teste citotóxicos frente a linhagem tumoral MCF-7, apresentando inibição do crescimento em pelo menos 20% (MACEDO, 2021).

### 5.1.13 *Potamotrygon cf. scobina*

**Quadro 13 – *Potamotrygon cf. scobina* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="204 1211 523 1249"><i>Potamotrygon scobina</i></p>  <p data-bbox="204 1503 523 1532">Fonte: CARVALHO, 2017.</p>	 <p data-bbox="695 1733 1414 1762">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>



A *P. cf. scobina* é uma arraia da classe dos Chondrichthyes, família Potamotrygonidae, e possui características morfológicas similares a *P. orbignyi*, já descritas. São exclusivas de águas doce e comuns em todos os sistemas fluviais da América do Sul que drenam para o Oceano Atlântico (MAGALHÃES *et al.*, 2006).

O estudo de MAGALHÃES *et al.*, 2006, já analisado anteriormente para *P.*

gr. *orbigny*, também foi empregado com a peçonha de *P. cf. scobina* que foi injetada em camundongos, a injeção induziu as mesmas respostas edematogênicas e nociceptivas, além de aumento expressivo no rolamento de leucócitos. Também foram observadas a indução de necrose e baixo nível de atividade proteolítica e o aumento da atividade necrosante quando a peçonha era injetada juntamente com o muco.

#### 5.1.14 *Dasyatis guttata*

**Quadro 14** – *Dasyatis guttata* e sua distribuição

Espécie	Distribuição
<p data-bbox="247 1086 478 1120"><i>Dasyatis guttata</i></p>  <p data-bbox="183 1377 534 1411">Fonte: <i>Hypanus guttatus</i>, s.d.</p>	 <p data-bbox="1141 1131 1236 1164"><b>BRASIL</b></p> <p data-bbox="694 1601 1420 1635">Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>



A *D. guttata* é uma arraia da classe dos Chondrichthyes, família Dasyatidae, é um peixe peçonhento encontrado em ambientes marinhos. O estudo conduzido por BARBARO *et al.*, 2007 demonstrou que as bandas protéicas da peçonha de *D. guttata* eram semelhantes à de *P. falkneri* em extratos acima de 80 kDa, porém foram encontradas diferenças abaixo dessa faixa.

A *D. guttata*, apresentou atividade edematogênica dose-dependente em camundongos, e estimulou a nocicepção. Atividades gelatinolíticas, caseinolíticas e

fibrinogenolíticas e imunogênicas também foram observadas na peçonha. Assim como na peçonha de *P. falkneri* não foram observadas atividades de hemólise direta, fosfolipase A<sub>2</sub> e coagulantes (BARBARO *et al.*, 2007).

#### 5.1.15 *Pimelodus maculatus*

**Quadro 15 – *Pimelodus maculatus* e sua distribuição**

Espécie	Distribuição
 <p><i>Pimelodus maculatus</i></p> <p>Fonte: MANDI (<i>Pimelodus maculatus</i>), s.d.</p>	 <p>Fonte: Elaborado pelo autor com base em <i>Aquamaps</i>, 2019.</p>

O *P. maculatus* é um peixe da ordem Siluriforme, família Pimelodidae, popularmente conhecido como bagre amarelo ou mandi. Pode ser encontrado em áreas neotropicais e está amplamente distribuído nas bacias dos rios da América do Sul. O aparato inoculador da peçonha deste bagre é formado por ferrões ósseos, levemente curvados e com margem serrilhada, localizados nas barbatanas dorsal e peitoral. Os ferrões são circundados por uma bainha cutânea, quando o ferrão penetra nas vítimas, o tecido glandular se rompe liberando toxinas (SARMIENTO *et al.*, 2015).

O estudo conduzido por SARMIENTO *et al.*, 2015 foi o primeiro a caracterizar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas manifestações clínicas de



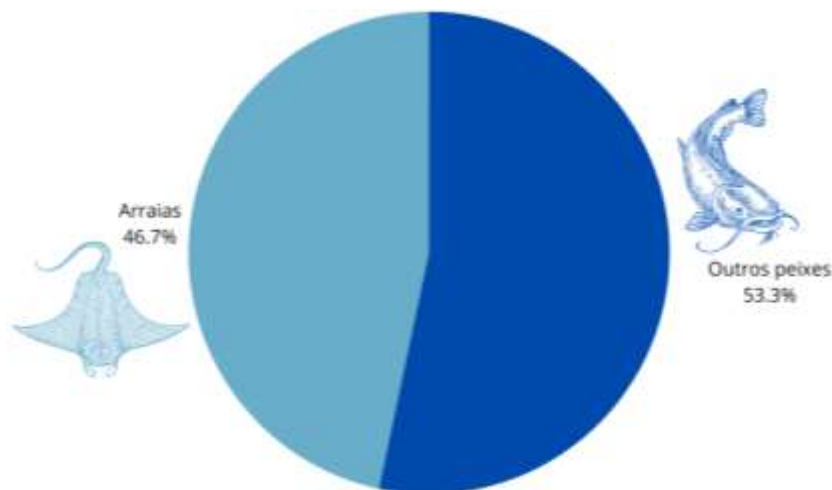
vítimas de acidentes com *P. maculatus*. Os resultados demonstraram que a peçonha bruta deste peixe tem aproximadamente 100 µg de proteínas e que a injeção da mesma em camundongos ocasionou efeitos edematogênicos e nociceptivos, além de alterar a permeabilidade vascular, característico de reações inflamatórias.

A peçonha também foi injetada *in situ* no coração de rã, ocasionando uma pequena diminuição da força de contração, sem causar hemorragias ou alterações nos tempos de coagulação. Ademais, a injeção da peçonha via subplantar em camundongos induziu alterações nos níveis de creatinoquinase (CK) e da isoenzima CK-MB indicando possível lesão cardíaca e lesão muscular. As quantificações de CK e da isoenzima CK-MB estão relacionadas à necrose miocárdica (SARMIENTO *et al.*, 2015).

## 5.2 POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO RELATADO NOS ESTUDOS ENTRE 2000-2022

Os resultados obtidos na bibliografia analisada entre os anos de 2000 e 2022 demonstram um grande potencial biotecnológico no estudo das toxinas presentes em peçonha e muco de diversos peixes encontrados na fauna brasileira. Os dados mostram que apesar do número de trabalhos encontrados com o uso de arraias seja próximo aos de outros peixes (Gráfico 3), as pesquisas com as toxinas provenientes de arraias ainda carecem de maiores estudos, com uma maior caracterização das mesmas e suas atividades biológicas (Tabela 7).

**Gráfico 3** – Comparação entre os estudos encontrados entre 2000-2022 entre arraias e outros peixes.



Fonte: O autor, 2022.

**Tabela 7 – Potenciais biotecnológicos dos peixes relatados**

<b>Peixe</b>	<b>Potencial Biotecnológico</b>	<b>Proteínas / Peptídeos</b>	<b>Ações</b>
<i>Scorpaena plumieri</i>	Cardiovascular	Não relatada	Conversão de Ang I em Ang II e Ang (1-7) e de Ang II em Ang (1-7).
		SPB	Aumento do influxo de Ca <sup>2+</sup> em células neuromusculares, desencadeando excitação do tecido.
		Não relatada	Efeitos inotrópicos positivos mediante estímulo de $\alpha$ -adrenoceptores.
		SP-CTx	Efeito vasorelaxante pelo estímulo da liberação endotelial de NO.
	Antimicrobiano	SP-CTx	Formação de poros na membrana citoplasmática.
	Imunomodulador	SpV	Inflamação local pela liberação de mediadores pró-inflamatórios e recrutamento de leucócitos.
	Antitumoral	Sp-GP	Atividade gelatinolítica sobre a matriz extracelular de células tumorais, de glioblastoma multiforme p53 selvagem e de carcinoma ascítico de Ehrlich.
	Outras	Não relatada	Hialuronidase, gelatinolítica, hemolítica, ligação a lectinas.
			Clivagem do cininogênio, liberando calidina (Lys-bradicinina), que

<i>Thalassophryne nattereri</i>	Cardiovascular	Natterinas	inibem a atividade da ECA, tendo ação vasodilatadora.
			Hidrólise de Ang I em Ang II.
			Vasorelaxamento (dose-dependente) com diminuição da concentração de Ca <sup>2+</sup>
		Não relatada	Conversão de Ang II em Ang (1-7) e Ang I em Ang (1-9).
	Antimicrobiano	CART	Atividades contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e antifúngicas.
		Tn CRT2 e Tn CRT3	Atividade contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Tn CRT3 é altamente ativo contra <i>Candida albicans</i> .
	Imunomodulador	Natterinas	Diminuição do influxo de leucócitos inflamatórios, controle das interações leucócito-parede endotelial de forma dependente de sinais negativos da cascata de sinalização TLR2-TLR4/Myd88.
			Modulação de células B de memória, favorecendo o desenvolvimento de uma imunidade duradoura.
		TnP	Ação anti-inflamatória, inibindo o tráfego de leucócitos inflamatórios para o sistema nervoso central. Atenuação da neuroinflamação.

		Natetectina	Mobilização de neutrófilos
	Outras	Não relatada	Colagenase, gelatinolíticas, proteolítica, hemólise
<i>Pterois volitans</i>	Cardiovascular	Não relatada	Efeitos sobre a pressão arterial (vasoconstritores e vasodilatadores) e sobre a contração cardíaca, efeito antioxidante e efeitos inotrópicos e cronotrópicos envolvidos com a estimulação de $\beta$ -adrenoceptores através de liberação de acetilcolina e catecolaminas.
	Antimicrobiano	PV-PLA2	Atividade antirretroviral. Ações inibitórias frente a <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Salmonella spp.</i>
	Antitumoral	Não relatada	Efeito antioxidante.
		Peptídeo de 7,6 kDa não caracterizado	Indução seletiva da apoptose em células HEp2 e HeLa, sem ocasionar efeitos deletérios em linfócitos humanos.
	Outras	Não relatada	Aumento da frequência respiratória, gelatinolíticas, enzima facilitadora da difusão de líquidos injetáveis, antinocicepção.
<i>Potamotrygon motoro</i>	Cardiovascular	Não relatada	Hipotensão acentuada, vasodilatação periférica causada pela ativação de receptores muscarínicos, respostas contráteis e efeitos colinérgicos.
	Imunomodulador	Não relatada	Liberação de mediadores inflamatórios (IL-6, MCP-1 e KC) e aumento na contagem de neutrófilos.
	Outras	Não relatada	Atividade hialuronidásica.

	Cardiovascular	Não relatada	Efeitos vasoativos.
<i>Potamotrygon rex</i>	Antimicrobiano	PcfHb	Atividade contra bactérias <i>Micrococcus luteus</i> e <i>Escherichia coli</i> , e contra leveduras <i>Candida tropicalis</i> , sem atividades hemolíticas.
	Imunomodulador	Não relatada	Aumento no rolamento de leucócitos, liberação local de mediadores vasoativos, citocinas e quimioatraentes o que regula a expressão de moléculas de adesão, como as selectinas, e permitem o recrutamento leucocitário.
<i>Potamotrygon falkneri</i>	Imunomodulador	Fosfolipase A <sub>2</sub>	Potencial para posteriores aplicações referentes a hidrólise de fosfolípídeos e inflamação.
	Outras	Não relatada	Efeitos dermonecróticos, miotóxicos, hialuronidásicos, caseinolíticos, gelatinolíticos e fibrinogenolíticos.
<i>Potamotrygon gr. orbigny</i>	Cardiovascular	Orpotrin	Atividade vasoconstritora.
	Imunomodulador	Porflan	Aumento do nível de leucócitos circulantes para as vênulas pós-capilares. Regulação da expressão de P-selectina e L-selectina, atuando dessa forma como um receptor na membrana celular e ativando o recrutamento de leucócitos.
	Cardiovascular	Três frações diferentes de	Alterações no fluxo e no calibre dos vasos sanguíneos.

<i>Cathorops spixii</i>		peptídeos	
	Antimicrobiano	Duas frações diferentes de peptídeos	A primeira fração inibe a bactéria gram-positiva <i>Micrococcus luteus</i> , a bactéria gram-negativa <i>Escherichia coli</i> e o fungo <i>Candida albicans</i> , e a segunda fração apresenta atividade antimicrobiana contra <i>E. coli</i> .
	Imunomodulador	Wap65	Ação inflamatória dose-dependente e indução do rolamento de leucócitos.
<i>Paratrygon aiereba</i>	Antimicrobiano	Peptídeo (similar a $\beta$ -defensina)	Atividade antimicrobiana frente a bactéria Gram-negativa <i>Micrococcus luteus</i> .
	Imunomodulador	Não relatada	Efeitos de rolamento de leucócitos dose-dependente.
<i>Pseudoplatystoma fasciatum</i>	Imunomodulador	Não relatada	Mediadores envolvidos na resposta inflamatória: mediadores lipídicos (LTB4 e PGE2), citocinas (IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas (KC e MCP-1).
<i>Porichthys porosissimus</i>	Cardiovascular	Não relatada	Constricção arteriolar
	Imunomodulador	Não relatada	Respostas inflamatórias.
	Outras	Não relatada	Efeitos edematogênicos e nociceptivos.
	Antimicrobiano	Crinotoxina	Efeito inibidor contra as bactérias <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus</i>

<i>Acanthodoras spinosissimus</i>			<i>aureus</i> e o fungo <i>Candida albicans</i> .
	Antitumoral	Não relatada	Inibição do crescimento em pelo menos 20% na linhagem tumoral MCF-7.
<i>Potamotrygon cf. scobina</i>	Imunomodulador	Não relatada	Aumento expressivo no rolamento de leucócitos
	Outras	Não relatada	Efeitos edematogênicos e nociceptivos.
<i>Dasyatis guttata</i>	Imunomodulador	Não relatada	Efeitos imunogênicos.
	Outras	Não relatada	Atividade edematogênica dose-dependente, efeito nociceptivo, atividades gelatinolíticas, caseinolíticas e fibrinogenolíticas.
<i>Pimelodus maculatus</i>	Cardiovascular	Não relatada	Diminuição da força de contração do coração. Alterações nos níveis de creatinoquinase (CK) e da isoenzima CK-MB.
	Imunomodulador	Não relatada	Alteração na permeabilidade vascular.
	Outras	Não relatada	Efeitos edematogênicos e nociceptivos.

Fonte: O autor, 2022

## 6 CONCLUSÃO

O estudo de peixes peçonhentos de interesse epidemiológico, para a obtenção de compostos bioativos, com a finalidade de aplicação biotecnológica, encontrou 15 espécies, que estão relatadas neste trabalho, as mesmas demonstram um enorme potencial frente a esta aplicação, apresentando, por exemplo atividades cardiovasculares, neuromusculares, citotóxicas, antimicrobianas e antitumorais.

Há uma corrida mundial para o descobrimento, isolamento e caracterização de substâncias ativas produzidas por animais peçonhentos, somente o mercado da biotecnologia azul apresenta um crescimento anual de 12,5%, dessa forma as pesquisas na biodiversidade brasileira, que responde por mais de 15% de todas as espécies vivas do planeta, e contém ao menos um exemplar de cada uma das classes de peixes peçonhentos conhecidas, têm caráter de urgência.

Um dos principais entraves relatados nas pesquisas de bioprospecção no país estava em sua regulamentação, e recentemente, após 20 anos de discussões, a Lei nº 13.123/2015 entrou em vigor, trazendo consigo formas menos burocráticas para o início de pesquisas bioprospectivas, além de medidas que visam proteger a biodiversidade nativa e o conhecimento tradicional, porém, o país ainda carece de estímulos relacionados à pesquisa, desenvolvimento e inovação.

Muitas das espécies citadas nesta revisão, tais como, *Pseudoplatystoma fasciatum*, *Porichthys porosissimus*, *Acanthodoras spinosissimus*, *Potamotrygon scobina*, *Dasyatis guttata* e *Pimelodus maculatus* necessitam de maiores estudos para o entendimento do mecanismo de ação de suas toxinas envolvido nas manifestações clínicas de acidentes e dos componentes proteicos presentes em suas peçonhas e muco.

As pesquisas envolvendo o peixe-sapo *Thalassophryne nattereri*, demonstram a importância de se elucidar as toxinas presentes nas peçonhas de peixes. As proteínas e peptídeos já estudados, isolados, sintetizados e caracterizados que são encontradas nesta espécie, destacam-se por suas atividades biológicas, com potenciais aplicações terapêuticas, como é o caso do *TnP*, um peptídeo candidato ao tratamento da asma e da esclerose múltipla.

O desenvolvimento da biotecnologia, com o implemento de técnicas de bioinformática e biologia sintética e o avanço da bioprospecção no Brasil devem andar



em conjunto, como já citado anteriormente, o Brasil possui a maior biodiversidade do planeta, o investimento em pesquisas de investigação dessa diversidade biológica, pode colocar o país na vanguarda da síntese e caracterização de novos bioprodutos.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELNUR, Patrícia Verardi. Metabolômica e Espectrometria de Massas. **Embrapa Agroenergia**, v. 1, 4 p., 2011.

AIRES, Raquel Da Silva. Caracterização bioquímica preliminar de toxinas do muco de raia de água doce *Paratrygon aiereba*. Tese de doutorado. **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares**. 69 p., 2018.

ALMEIDA, João Ricardo Moreira de; COLLARES, Daniela Garcia; BARBOSA, Patrícia Flávio Dias. BIOPROSPECÇÃO MICROBIANA. **Embrapa Agroenergia**. 6 p., 2015.

ANDRICH, F.; CARNIELLI, J. B.T.; CASSOLI, J. S.; LAUTNER, R. Q.; SANTOS, R. A.S.; PIMENTA, A. M.C.; DE LIMA, M. E.; FIGUEIREDO, S. G. A potent vasoactive cytolytic isolated from *Scorpaena plumieri* scorpionfish venom. **Toxicon**, v. 56, n. 4, p. 487–496, 2010.

ARCHILA, Daniela Lima Cerqueira; CAMPOS, Tereza Raquel Taulois. Portfólio de patentes em tecnologias nucleares e outras tecnologias competitivas da CNEN com foco na sustentabilidade. **Brazilian Journal of Development**. v.7, n.1, p.187-210, 2021.

AZEVEDO, Cristina Maria do Amaral. BIOPROSPECÇÃO: Coleta de Material Biológico com a finalidade de explorar os recursos genéticos. **Cadernos da Reserva da Biosfera da Mata Atlântica**, v. 17, 2003.

BADARI, Juliana. Quais são os remédios feitos com veneno de cobra? **Potencial Biótico**. 19 de jul. de 2021. Disponível em: <<https://www.potencialbiotico.com/post/venenodecobra>> Acesso em: 5 de jul. de 2022.

BALASUBASHINI, Sri M.; KARTHIGAYAN, S.; SOMASUNDARAM, S. T.; BALASUBRAMANIAN, T.; VISWANATHAN, P.; MENON, Venugopal P. In vivo and in vitro characterization of the biochemical and pathological changes induced by lionfish (*Pterios volitans*) venom in mice. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 16, n. 9, p. 525–531, 2006.

BALASUBASHINI, Sri, M.; KARTHIGAYAN, S.; SOMASUNDARAM, S. T.; BALASUBRAMANIAN, T.; VISWANATHAN, V.; RAVEENDRAN, P.; MENON, V. P. Fish venom (*Pterios volitans*) peptide reduces tumor burden and ameliorates oxidative stress in Ehrlich's ascites carcinoma xenografted mice. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 24, p. 6219–6225, 2006a.

BARBARO, Katia C.; LIRA, Marcela S.; MALTA, Marília B.; SOARES, Sabrina L.; GARRONE NETO, Domingos; CARDOSO, João L.C.; SANTORO, Marcelo L.; HADDAD JUNIOR, Vidal. Comparative study on extracts from the tissue covering the stingers of freshwater (*Potamotrygon falkneri*) and marine (*Dasyatis guttata*) stingrays. **Toxicon**, v. 50, n. 5, p. 676–687, 2007.

BARREIROS, André Luís Bacelar Silva; BARREIROS, Marizeth Libório. Peptídeos e Proteínas. 2012. Disponível em:

<[https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/12214210072012Quimica\\_Biomoleculas\\_aula\\_4.pdf](https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/12214210072012Quimica_Biomoleculas_aula_4.pdf)> Acesso em: 05 de jul. de 2022.

BEMVENUTI, Marlise de Azevedo; FISCHER, Luciano Gomes. Peixes: Morfologia e Adaptações. **Cadernos de Ecologia Aquática**. v. 5, n. 2, p. 31-54, 2010.

BENEDICTO, Marcelo. Biodiversidade brasileira. **Revista Retratos**. 12 de jan. de 2018. Disponível em: <<https://censoagro2017.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/19511-biodiversidade-brasileira>> Acesso em: 02 de mai. de 2022.

BERLINCK, Roberto Gomes De Souza . Bioprospecção no Brasil: um Breve histórico. **Bioprospecção**. 4 p., 2012.

BESTER, Cathy. Scorpaena plumieri. **Florida Museum**. 5 de nov. de 2017. Disponível em: <<https://www.floridamuseum.ufl.edu/discover-fish/species-profiles/scorpaena-plumieri/>> Acesso em: 06 de jul. de 2022.

BITTENCOURT, Oscar. Regulação do uso do mar e a Biotecnologia Azul. **Editora Dialética**. 2022.

BOLETINI-SANTOS, Douglas; KOMAGAE, Evilin Naname; FIGUEIREDO, Suely G.; HADDAD JR., Vidal; LOPES-FERREIRA, Monica; LIMA, Carla. Systemic response induced by Scorpaena plumieri fish venom initiates acute lung injury in mice. **Toxicon**. v. 51, p. 585-596, 2008.

BORDON, Karla de Castro Figueiredo; COLOGNA, Camila Takeno; FORNARI-BALDO, Elisa Corrêa; PINHEIRO-JÚNIOR, Ernesto Lopes; CERNI, Felipe Augusto; AMORIM, Fernanda Gobbi; ANJOLETTE, Fernando Antonio Pino; CORDEIRO, Francielle Almeida; WIEZEL, Gisele Adriano; CARDOSO, Iara Aimê; FERREIRA, Isabela Gobbo; OLIVEIRA, Isadora Sousa de; BOLDRINI-FRANÇA, Johara; PUCCA, Manuela Berto; BALDO, Mateus Amaral; ARANTES, Eliane Candiani. From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. July, 2020.

BORGES, Márcia H.; ANDRICH, Filipe; LEMOS, Pedro H.; SOARES, Thiago G.; MENEZES, Thiago N.; CAMPOS, Fabiana V.; NEVES, Leandro X.; CASTRO-BORGES, William; FIGUEIREDO, Suely G. Combined proteomic and functional analysis reveals rich sources of protein diversity in skin mucus and venom from the Scorpaena plumieri fish. **Journal of Proteomics**, v. 187, p. 200–211, 2018.

BORGES-ROAD. Potamotrygon falkneri. **Biofaces**. 2020. Disponível em: <<https://biofaces.com/specie/7124/potamotrygon-falkneri/>> Acesso em: 06 de jul. de 2022.

BRASIL. Decreto nº 8.772, de 11 de Maio de 2016. **Diário Oficial da União**. Brasília - DF, 2016. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2016/decreto/d8772.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/decreto/d8772.htm)> Acesso em: 02 de jun. de 2022.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. **Artmed**. v. 13, 1760 p., 2018.

BUENZ, Eric J.; VERPOORTE, Rob; BAUER, Brent A. The Ethnopharmacologic Contribution to Bioprospecting Natural Products. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** v. 58, p. 19.1–19.22, 2018.

CALIXTO, João B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, 2019.

CAMPOS, Fabiana V.; MENEZES, Thiago N.; MALACARNE, Pedro F.; COSTA, Fábio L.S.; NAUMANN, Gustavo B.; GOMES, Helena L.; FIGUEIREDO, Suely G. A review on the scorpæna plumieri fish venom and its bioactive compounds. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 22, n. 1, 2016.

CAMPOS, Fabiana V.; FIOROTTI, Helena B.; COITINHO, Juliana B.; FIGUEIREDO, Suely G. Fish cytolytins in all their complexity. **Toxins**, v. 13, n. 12, 2021.

CANUTO, Gisele A.B.; DA COSTA, José Luiz; DA CRUZ, Pedro L.R.; DE SOUZA, Ana Rosa L.; FACCIO, Andréa T.; KLASSEN, Aline; RODRIGUES, Karina T.; TAVARES, Marina F.M. Metabolômica: Definições, Estado-Da-Arte E Aplicações Representativas. **Quimica Nova**, v. 41, n. 1, p. 75–91, 2018.

CAMPOS, Fabiana V.; FIOROTTI, Helena B.; COITINHO, Juliana B.; FIGUEIREDO, Suely G. Fish cytolytins in all their complexity. **Toxins**, v. 13, n. 12, 1 dez. 2021.

CANUTO, Gisele A.B.; DA COSTA, José Luiz; DA CRUZ, Pedro L.R.; DE SOUZA, Ana Rosa L.; FACCIO, Andréa T.; KLASSEN, Aline; RODRIGUES, Karina T.; TAVARES, Marina F.M. Metabolômica: Definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Quimica Nova**, v. 41, n. 1, p. 75–91, 2018.

CARRIJO, Linda Christian; ANDRICH, Filipe; DE LIMA, Maria Elena; CORDEIRO, Marta N.; RICHARDSON, Michael; FIGUEIREDO, Suely G. Biological properties of the venom from the scorpionfish (*Scorpæna plumieri*) and purification of a gelatinolytic protease. **Toxicon**, v. 45, n. 7, p. 843–850, 2005.

CARVALHO, Alessandra Argolo Espírito Santo. Instrumentos para o desenvolvimento da Biotecnologia: desafios e perspectivas para a inovação tecnológica. Tese de doutorado. **Universidade Federal da Bahia**. 128 p., 2014.

CARVALHO, Marcelo R. de; FONTENELLE, João Pedro. Systematic revision of the *Potamotrygon scobina* Garman, 1913 species-complex (Chondrichthyes: Myliobatiformes: Potamotrygonidae), with the description of three new freshwater stingray species from Brazil and comments on their distribution and biogeography. **Zootaxa**. v. 4310, n. 1, 2017.

CHO, Ju Hyun; PARK, In Yup; KIM, Hun Sik; LEE, Won Taek; KIM, Mi Sun; KIM, Sun Chang. Cathepsin D produces antimicrobial peptide parasin I from histone H2A in the skin mucosa of fish. **The FASEB journal**, v. 16, n. 3, p. 429–431, 2002.

CHURCH, Jarrod E; HODGSON, Wayne C. The pharmacological activity of fish venoms. **Toxicon**. v. 40, p. 1083–1093, 2002.

CIPOLARI, Olívia Candolo; DE OLIVEIRA NETO, Xisto Antonio; CONCEIÇÃO, Katia. Fish bioactive peptides: A systematic review focused on sting and skin. **Aquaculture**. v. 515, 2020.

COELHO, Sarita. Moléculas presentes em peixe brasileiro têm ação antimicrobiana.

**Agência Fiocruz de Notícias**. 22 de jul. de 2005. Disponível em:

<<https://agencia.fiocruz.br/mol%C3%A9culas-presentes-em-peixe-brasileiro-t%C3%AAm-a%C3%A7%C3%A3o-antimicrobiana>> Acesso em: 09 de jul. de 2022.

CONCEIÇÃO, Katia; DE CENA, Gabrielle L.; DA SILVA, Verônica A.; DE OLIVEIRA NETO, Xisto Antonio; DE ANDRADE, Vitor Martins; TADA, Dayane Batista; RICHARDSON, Michael; DE ANDRADE, Sonia A.; DIAS, Susana A.; CASTANHO, Miguel A.R.B.; LOPES-FERREIRA, Mônica. Design of bioactive peptides derived from CART sequence isolated from the toadfish *Thalassophryne nattereri*. **3 Biotech**, v. 10, n. 4, 2020.

CONCEIÇÃO, Katia; KONNO, Katsuhiko; MELO, Robson L.; MARQUES, Elineide E.; HIRUMA-LIMA, Clélia A.; LIMA, Carla; RICHARDSON, Michael; PIMENTA, Daniel C.; LOPES-FERREIRA, Mônica. Orpotrin: A novel vasoconstrictor peptide from the venom of the Brazilian Stingray *Potamotrygon gr. orbignyi*. **Peptides**, v. 27, n. 12, p. 3039–3046, 2006.

CONCEIÇÃO, Katia; SANTOS, Juliane M.; BRUNI, Fernanda M.; KLITZKE, Clécio F.; MARQUES, Elineide E.; BORGES, Márcia H.; MELO, Robson L.; FERNANDEZ, Jorge H.; LOPES-FERREIRA, Mônica. Characterization of a new bioactive peptide from *Potamotrygon gr. orbignyi* freshwater stingray venom. **Peptides**, v. 30, n. 12, p. 2191–2199, 2009.

CONCEIÇÃO, K.; MONTEIRO-DOS-SANTOS, J.; SEIBERT, C. S.; ISMAEL SILVA JR., P.; MARQUES, E. E.; RICHARDSON, M.; LOPES-FERREIRA, M. *Potamotrygon cf. henlei* stingray mucus: biochemical features of a novel antimicrobial protein. **Toxicon**, v. 60, n. 5, p. 821-829, 2012

CONSTANTINO, Luciana. Molécula anti-inflamatória isolada de peixe venenoso revela-se segura em testes com animais. **Agência FAPESP**. 26 de mar. de 2021. Disponível em: <<https://piscishoweavisuleite.com.br/molecula-anti-inflamatoria-isolada-de-peixe-venenoso-revela-se-segura-em-testes-com-animais-ciencia--tecnologia>> Acesso em: 06 de jul. de 2022.

COUCEIRO, Tânia Alexandra Candeias. Estado da Arte, em 2013, dos Fármacos de Origem Marinha. Dissertação de mestrado. **Instituto Superior de Ciências da Saúde EGAS MONIZ**. 63 p., 2014.

DOS SANTOS, Dávida Maria Ribeiro Cardoso; DE SOUZA, Cledson Barros; PEREIRA, Hugo Juarez Vieira. Angiotensin converting enzymes in fish venom. **Toxicon**, v. 131, p. 63–67, 2017.

EMIDIO, Nayara Braga; CARPANEZ, Arthur Girardi; QUELLIS, Leonardo Ramos; FARANI, Priscila Silva; VASCONCELOS, Eveline Gomes; FARIA-PINTO, Priscila.

Proteômica: uma introdução aos métodos e aplicações. **HU Revista**, v. 41, n. 3, p. 101–111, 2015.

ENRÍQUEZ, Gonzalo. Os caminhos da bioprospecção para o aproveitamento comercial da biodiversidade na Amazônia. **ComCiência**. 10 de abr. de 2005. Disponível em: <<https://www.comciencia.br/dossies-1-72/reportagens/2005/04/10.shtml#:~:text=Todo%20programa%20de%20bioprospec%C3%A7%C3%A3o%20re%C3%BAne,extratos%20e%20determina%C3%A7%C3%A3o%20das%20propriedades>> Acesso em: 03 de mai. de 2022.

ESCOBAR, Herton. Brasil desperdiça o potencial de sua biodiversidade, um ativo único e inigualável. **Jornal da USP**. São Paulo - SP. 20 de set. de 2019. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-ambientais/brasil-desperdiça-o-potencial-de-sua-biodiversidade-um-ativo-unico-e-inigualavel/>> Acesso em: 03 de mai. de 2022.

FELÍCIO, Rafael de; OLIVEIRA, Ana Ligia Leandrini; DEBONSI, Hosana Maria. Bioprospecção a partir dos oceanos: conectando a descoberta de novos fármacos aos produtos naturais marinhos. **Bioprospecção**. p. 1-4, 2012.

FINDFISH. Aquarium Fish Bigtooth river stingray (Potamotrygon henlei), Spotted. **Find Fish**. Disponível em: <<https://findfish.info/aquarium-fish/bigtooth-river-stingray-518>> Acesso em: 06 de jul. de 2022.

FIEHN, O.; KOPKA, J.; DORMANN, P.; ALTMANN, T.; TRETHERWEY, R. N.; WILLMITZER, L. Metabolite profiling for plant functional genomics. **Nature Biotechnology**. v. 18, p. 1157-1161, 2000.

FRIHLING, Breno Emanuel Farias. Purificação e Caracterização Biquímica de Moléculas Bioativas de Potamotrygon falkneri e Bothrops moojeni Frente a Staphylococcus aureus. Dissertação de mestrado. **Universidade Católica Dom Bosco**. 86 p., 2017.

FUNARI, Cristiano Soleo; CASTRO-GAMBOA, Ian; CAVALHEIRO, Alberto José; BOLZANI, Vanderlan da Silva. Metabolômica, uma abordagem otimizada para exploração da biodiversidade brasileira: Estado da arte, perspectivas e desafios. **Quim. Nova**. v. 36, n. 10, p. 1605-1609, 2013.

GALENDI, Vicky Balesteros da Silva Blumen. Bioprospecção de compostos bioativos: descoberta de peptídeos inovadores presentes na fauna acompanhante. Dissertação de mestrado. **Faculdade de Medicina de Botucatu**. 398 p., 2022.

GALEMBECK, Fernando. Inovação Para a Sustentabilidade. **Quim. Nova**. v. 36, n. 10, p. 1600-1604, 2013.

GOKULALAKSHMI, E.; KUMARAN, N.Sri; R.VIJAYARAJ. A Mini Review On Bioprospecting Of Fish Venom. **International Journal of Creative Research Thoughts**, v. 6, n. 2, 2018.

GOMES, Helena L.; ANDRICH, Filipe; FORTES-DIAS, Consuelo L.; PERALES, Jonas; TEIXEIRA-FERREIRA, André; VASSALLO, Dalton V.; CRUZ, Jader S.; FIGUEIREDO, Suely G. Molecular and biochemical characterization of a cytolyisin from the Scorpaena

plumieri (scorpionfish) venom: Evidence of pore formation on erythrocyte cell membrane. **Toxicon**, v. 74, p. 92–100, 2013.

GOMES, Helena L.; MENEZES, Thiago N.; CARNIELLI, Juliana B.T.; ANDRICH, Filipe; EVANGELISTA, Karla S.; CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, Carlos; VASSALLO, Dalton V.; FIGUEIREDO, Suely G. Stonefish antivenom neutralises the inflammatory and cardiovascular effects induced by scorpionfish *Scorpaena plumieri* venom. **Toxicon**, v. 57, n. 7–8, p. 992–999, 2011.

GOMES, Helena L.; MENEZES, Thiago N.; MALACARNE, Pedro F.; ROMAN-CAMPOS, Danilo; GONDIM, Antonio N.; CRUZ, Jader S.; VASSALLO, Dalton V.; FIGUEIREDO, Suely G. Cardiovascular effects of Sp-CTX, a cytolysin from the scorpionfish (*Scorpaena plumieri*) venom. **Toxicon**, v. 118, p. 141–148, 2016.

GOMES, Helena Lima. Efeitos Cardiovasculares da Peçonha do Peixe-Escorpião (*Scorpaena plumieri*), Estudos In Vitro. Dissertação de mestrado. **Universidade Federal do Espírito Santo**. 68 p., 2009.

GRAMMISTES SEXLINAEATUS. Lined Soapfish. **Fishes Of Australia**. Disponível em: <<https://fishesofaustralia.net.au/home/species/4524>> Acesso em: 02 de jul. de 2022.

GREENER, Mark. The next generation of venom-based drugs. **Venom-based drugs**. Prescriber. p. 1-5, 2020.

GUISSONI, Ana Carla Peixoto; CARDOSO, Divina das Dores de Paula. Proteômica: Uma Ferramenta Analítica. **Revista Eletônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia**, n. 1, p. 68–81, 2019.

HADDAD JÚNIOR, Vidal; STOLF, Hamilton O.; RISK, José Y.; FRANÇA, Francisco O.S.; CARDOSO, João L.C. Report of 15 injuries caused by lionfish (*Pterois volitans*) in aquarists in Brazil: A critical assessment of the severity of envenomations. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 21, n. 1, 20, 2015.

HADDAD JÚNIOR, Vidal. Animais aquáticos de importância médica no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 36(5), p. 591-597, 2003.

HADDAD JÚNIOR, Vidal. Animais Aquáticos Potencialmente Perigosos do Brasil - Guia Médico e Biológico. **Editores Roca**. v. 2, 288 p., 2008.

HARRIS, Richard J.; JENNER, Ronald A. Evolutionary ecology of fish venom: Adaptations and consequences of evolving a venom system. **Toxins**, v. 11, n. 2, 2019.

HYPANUS GUTTATUS. **BioDiversity4All**. s.d. Disponível em: <<https://www.biodiversity4all.org/taxa/623851-Hypanus-guttatus>> Acesso em: 06 de jul. de 2022.

INOMATA, Danielly Oliveira. O fluxo da informação tecnológica: Uma análise no processo de desenvolvimento de produtos biotecnológicos. Dissertação de mestrado. **Universidade Federal de Santa Catarina**. 283 p., 2012.

JOLY, Carlos A.; SCARANO, Fabio R; SEIXAS, Cristiana S.; METZEGGER, Jean P.; OMETTO, Jean P.; BUSTAMANTE, Mercedes M. C.; PADGURSCHI, Maíra C. G.; PIRES, Aliny P. F.; CATRO, Paula F. D.; GADDA, Tatiana; TOLEDO, Peter. 1º Diagnóstico Brasileiro de Biodiversidade & Serviços Ecosistêmicos. **Editora Cubo**. 351 p., 2019.

JÚNIOR, Nelson Gomes de Oliveira; FERNANDES, Gabriel da Rocha; CARDOSO, Marlon Henrique; COSTA, Fabrício F.; C NDIDO, Elizabete De Souza; NETO, Domingos Garrone; MORTARI, Márcia Renata; SCHWARTZ, Elisabeth Ferroni; FRANCO, Octávio Luiz; DE ALENCAR, Sérgio Amorim. Venom gland transcriptome analyses of two freshwater stingrays (Myliobatiformes: Potamotrygonidae) from Brazil. **Scientific Reports**, v. 6, 2016.

JUNIOR, Nilo Luiz Saccaro. Desafios da Bioprospecção no Brasil. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**. 38 p., 2011.

JÚNIOR, Osmino Rodrigues Pires; MAGALHÃES, Ana Carolina Martins; SANTANA, Carlos José Correia de; CASTRO, Mariana de Souza. Peptídeos Bioativos de Organismos Marinhos: Um Enfoque Antimicrobiano, Antitumoral e Antiviral. **Biociência**. **Editora FURG**. p. 67-85, 2020

JUNQUEIRA, Marcos Emerson Pinheiro; GRUND, Lidiane Zito; ORII, Noêmia M.; SARAIVA, Tânia Cristina; DE MAGALHÃES LOPES, Carlos Alberto; LIMA, Carla; LOPES-FERREIRA, Mônica. Analysis of the inflammatory reaction induced by the catfish (*Cathorops spixii*) venoms. **Toxicon**, v. 49, n. 7, p. 909–919, 2007.

KIMURA, Louise F.; PREZOTO-NETO, José P.; ANTONIAZZI, Marta M.; JARED, Simone GS.; SANTORO, Marcelo L.; BARBARO, Katia C. Characterization of inflammatory response induced by *Potamotrygon motoro* stingray venom in mice. **SAGE Journals**. v. 239, n. 5, 2014.

KOMEGAE, Evilin Naname. Efeito imunomodulatório do Tnp, um peptídeo isolado do veneno de *Thalassophryne nattereri* na encefalomielite autoimune experimental. Tese de doutorado. **Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo**. 23 p., 2013.

KOO, Young Sook; KIM, Jung Min; PARK, In Yup; YU, Byung Jo; JANG, Su A.; KIM, Key Sun; PARK, Chan Bae; CHO, Ju Hyun; KIM, Sun Chang. Structure-activity relations of parasin I, a histone H2A-derived antimicrobial peptide. **Peptides**, v. 29, n. 7, p. 1102–1108, 2008.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins Patologia Básica. **Elsevier**. ed. 9, 2013.

LAIRD, Sarah A. Biodiversity and Traditional Knowledge: Equitable Partnerships in Practice. 'People and plants' conservation manuals. **Earthscan Publications Ltd**. 545 p., 2002.

LAUTNER, Roberto Queiroga; DORNELAS, Hiolanda Gomes Piler; BOLINE, Jéssica Genoveva; SILVA, Passarelli Capaz Pinto da; ARAÚJO, Giovanni Henrique Soares de;



SILVA, Isadora Moura da . Novas angiotensinas e suas implicações fisiológicas. **HU Revista**, v. 45, n. 2, p. 212–221, 2019.

LEE, Sung Ah; KIM, Yu Kyoung; LIM, Shin Saeng; ZHU, Wan Long; KO, Hyunsook; SHIN, Song Yub; HAHM, Kyung Soo; KIM, Yangmee. Solution structure and cell selectivity of piscidin 1 and its analogues. **Biochemistry**, v. 46, n. 12, p. 3653–3663, 2007.

LEMOS, Pedro Henrique. Estudo das Propriedades Farmacológicas e Bioquímicas da Peçonha e do Muco da Pele do Peixe-Escorpião *Scorpaena plumieri*. Dissertação de mestrado. **Universidade Federal do Espírito Santo**. 113 p., 2013.

LIMA, Carla; CLISSA, Patrícia Bianca; PIRAN-SOARES, Ana Amélia; TANJONI, Isabelle; MOURA-DA-SILVA, Ana M.; LOPES-FERREIRA, Mônica. Characterisation of local inflammatory response induced by *Thalassophryne nattereri* fish venom in a mouse model of tissue injury. **Toxicon**, v. 42, n. 5, p. 499–507, 2003.

LIMA, Carla; MALESKI, Adolfo Luis Almeida; BERNARDO, Jefferson Thiago Gonçalves; ZELLI, Vitor Cataldi; KOMEGAE, Evilin Naname; LOPES-FERREIRA, Monica. TnF Peptide Suppresses Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) in a Preclinical Mouse Model. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

LOESGEN, Sandra. Drug Discovery from Diverse Bacteria – Bioactivity-guided Isolation of Known and New Metabolites. AN ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF Chenxi Zhu for the degree of Doctor of Philosophy in Chemistry. 2019.

LOPES-FERREIRA, Monica; NÚÑEZ, Javier; RUCAVADO, Alexandra; FARSKY, Sandra H P; LOMONTE, Bruno; ANGULO, Yamileth; SILVA, Ana M. Moura; GUTIÉRREZ, José Maria. Skeletal muscle necrosis and regeneration after injection of *Thalassophryne nattereri* (niquim) fish venom in mice. **Int. J. Exp. Path.** v. 82, p. 55-64, 2001.

LOPES-FERREIRA, Mônica; MAGALHÃES, Geraldo Santana; FERNANDEZ, Jorge Hernandez; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, Inácio De Loiola M.; LE HO, Paulo; LIMA, Carla; VALENTE, Richard H.; MOURA-DA-SILVA, Ana Maria. Structural and biological characterization of Nattectin, a new C-type lectin from the venomous fish *Thalassophryne nattereri*. **Biochimie**, v. 93, n. 6, p. 971–980, 2011.

LOPES-FERREIRA, Monica; GRUND, Lidiane Z.; LIMA, Carla. *Thalassophryne nattereri* fish venom: From the envenoming to the understanding of the immune system. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 20, n. 1, 2014.

LOPES-FERREIRA, Mônica; GOMES, Eduardo Martins; BRUNI, Fernanda Miriani; FERREIRA, Marcio Jose; CHARVET, Patrícia; LIMA, Carla. First report of interruption of mast cell degranulation and endothelial cells activation by anti-inflammatory drugs controlling the acute response provoked by *Pseudoplatystoma fasciatum* fish venom. **Toxicon**, v. 90, n. 1, p. 237–248, 2014a.

LOPES-FERREIRA, Mônica; RAMOS, Anderson Daniel; MARTINS, Itamar Alves; LIMA, Carla; CONCEIÇÃO, Katia; HADDAD, Vidal. Clinical manifestations and experimental studies on the spine extract of the toadfish *Porichthys porosissimus*. **Toxicon**, v. 86, p. 28–39, 2014b.

LOPES-FERREIRA, Mônica; SOSA-ROSALES, Ines; BRUNI, Fernanda M.; RAMOS, Anderson D.; VIEIRA PORTARO, Fernanda Calheta; CONCEIÇÃO, Katia; LIMA, Carla. Analysis of the intersexual variation in *Thalassophryne maculosa* fish venoms. **Toxicon**, v. 115, p. 70–80, 2016.

LOPES-FERREIRA, Monica; SOSA-ROSALES, Ines; SILVA JUNIOR, Pedro Ismael; CONCEICAO, Katia; MALESKI, Adolfo Luis Almeida; BALAN-LIMA, Leticia; DISNER, Geonildo Rodrigo; LIMA, Carla. Molecular characterization and functional analysis of the natterectin-like toxin from the venomous fish *thalassophryne maculosa*. **Toxins**, v. 14, n. 1, 2022.

MACEDO, Keven Wender Rodrigues. Avaliação das atividades biológicas da secreção axilar do bagre de água doce *Acanthodoras spinosissimus* (Doradidae) e isolamento e caracterização dos compostos citolíticos. Dissertação de mestrado. **Universidade de Brasília**. 70 p., 2021.

MAGALHÃES, G. S.; LOPES-FERREIRA, M.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, I. L.M.; SPENCER, P. J.; ARAÚJO, M. S.; PORTARO, F. C.V.; MA, L.; VALENTE, R. H.; JULIANO, L.; FOX, J. W.; HO, P. L.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Natterins, a new class of proteins with kininogenase activity characterized from *Thalassophryne nattereri* fish venom. **Biochimie**, v. 87, n. 8, p. 687–699, 2005.

MAGALHÃES, Kharita W.; LIMA, Carla; PIRAN-SOARES, Ana Amélia; MARQUES, Elineide E.; HIRUMA-LIMA, Clélia A.; LOPES-FERREIRA, Mônica. Biological and biochemical properties of the Brazilian *Potamotrygon* stingrays: *Potamotrygon* cf. *scobina* and *Potamotrygon* gr. *orbigny*. **Toxicon**, v. 47, n. 5, p. 575–583, 2006.

MAGALHÃES, Marta R.; DA SILVA, Nelson Jorge; ULHOA, Cirano J. A hyaluronidase from *Potamotrygon motoro* (freshwater stingrays) venom: Isolation and characterization. **Toxicon**, v. 51, n. 6, p. 1060–1067, 2008.

MALACARNE, Pedro F.; MENEZES, Thiago N.; MARTINS, Cleciane W.; NAUMANN, Gustavo B.; GOMES, Helena L.; PIRES, Rita G.W.; FIGUEIREDO, Suely G.; CAMPOS, Fabiana V. Advances in the characterization of the *Scorpaena plumieri* cytolytic toxin (Sp-CTx). **Toxicon**, v. 150, p. 220–227, 2018.

MANDI. *Pimelodus maculatus*. **Klimanaturali**. s.d. Disponível em: <<http://www.klimanaturali.org/2011/06/mandi-pimelodus-maculatus.html>> Acesso em: 06 de jul. de 2022.

MARIEB, Elaine N.; HOEHN, Katja. *Human Anatomy & Physiology*. **Pearson**. v. 11, 2018.

MARQUES, Maria Elizabeth da Costa. Isolamento e Caracterização de Uma Enzima Conversora de Angiotensina da Peçonha do *Thalassophryne nattereri*. Tese de doutorado. **Universidade Federal de Alagoas**. 74 p., 2018.

MEMAR, Bahareh; JAMILI, Shahla; SHAHBAZZADEH, Delavar; BAGHERI, Kamran Pooshang. The first report on coagulation and phospholipase A2 activities of Persian Gulf lionfish, *Pterois russelli*, an Iranian venomous fish. **Toxicon**, v. 113, p. 25–31, 2016.

MENEZES, Thiago N.; CARNIELLI, Juliana B.T.; GOMES, Helena L.; PEREIRA, Fausto E.L.; LEMOS, Elenice M.; BISSOLI, Nazaré S.; LOPES-FERREIRA, Mônica; ANDRICH, Filipe; FIGUEIREDO, Suely G. Local inflammatory response induced by scorpionfish *Scorpaena plumieri* venom in mice. **Toxicon**, v. 60, n. 1, p. 4–11, 2012.

MESQUITA, João Lara. Criaturas marinhas incomuns, de demônios a anjos. **Estadão**. 15 de fev. de 2020. Disponível em: <<https://marsemfim.com.br/criaturas-marinhas-incomuns-de-demonios-a-anjos/>> Acesso em: 05 de jul. de 2022.

MONTEIRO DOS SANTOS, Juliane; CARDOSO DOS SANTOS, Janaína; MARQUES, Elineide Eugênio; ARAÚJO, Gessi Carvalho de; SEIBERT, Carla Simone; LOPES-FERREIRA, Mônica; LIMA, Carla. Stingray (*Potamotrygon rex*) maturity is associated with inflammatory capacity of the venom. **Toxicon**, v. 163, p. 74–83, 2019.

MONTEIRO-DOS-SANTOS, Juliane; CONCEIÇÃO, Katia; SEIBERT, Carla Simone; MARQUES, Elineide Eugênio; ISMAEL SILVA, Pedro; SOARES, Anderson Brito; LIMA, Carla; LOPES-FERREIRA, Mônica. Studies on pharmacological properties of mucus and sting venom of *Potamotrygon cf. henlei*. **International Immunopharmacology**, v. 11, n. 9, p. 1368–1377, 2011.

MONTENEGRO, André Novis. A economia dos oceanos em 2030. **Portal de Periódicos Marinha**. 2018. Disponível em: <<http://portaldeperiodicos.marinha.mil.br/index.php/revistamaritima/article/download/226/207/>> Acesso em: 10 de jul. de 2022.

MESQUITA, João Lara. Criaturas marinhas incomuns, de demônios a anjos. **Estadão**. 2020. Disponível em: <<https://marsemfim.com.br/criaturas-marinhas-incomuns-de-demonios-a-anjos/>> Acesso em: 10 de jul. de 2022.

OLIVEIRA, Lilibete Pereira de. Avaliação da Citotoxicidade do Extrato do Ferrão de Arraia *Potamotrygon falkneri* (Myliobatiformes:Potamotrygonidae). Dissertação de mestrado. **Universidade de Brasília**. 58 p., 2015.

OLIVEIRA JÚNIOR, Nelson Gomes. Análises transcriptômicas do ferrão de *Potamotrygon falkneri* e *Potamotrygon motoro*. **Universidade de Brasília**, 137 p., 2014.

PACHECO, Christina; CECCATTO, Vânia Marilande; MAIA, Cynthia Moreira; ROSA, Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury; LEITE, Cicília Raquel Maia. Pesquisa translacional na era pós-genômica: avanços na área da transcriptômica. **Saúde em Debate**, v. 43, n. 2, p. 169–180, 2019.

PALMA, Carol Manzoli; PALMA, Mario Sergio. Bioprospecção no Brasil: análise crítica de alguns conceitos. **Bioprospecção**. 5 p., 2012.

PAREJA-SANTOS, Alessandra; OLIVEIRA SOUZA, Valdênia Maria; BRUNI, Fernanda M.; SOSA-ROSALES, Josefina Ines; LOPES-FERREIRA, Mônica; LIMA, Carla. Delayed polymorphonuclear leukocyte infiltration is an important component of *Thalassophryne maculosa* venom pathogenesis. **Toxicon**, v. 52, n. 1, p. 106–114, 2008.

PASCHOAL, Tamires dos Santos. Caracterização bioquímica e funcional de uma Fosfolipase A2 isolada da peçonha de *Bothrops alternatus*. Dissertação de mestrado. **Universidade Federal de Uberlândia**. 75 p., 2015.

PÉREZ, Mark Sabaj. *Potamotrygon motoro*. **Shark References**. 23 de set. de 2013. Disponível em: <<https://shark-references.com/species/view/Potamotrygon-motoro>> Acesso em: 06 de jul. de 2022

PESQUISADORA apresenta os peixes venenosos do Brasil e traz novidades para o tratamento dos acidentes. **Canal Ciência**. São Paulo. 06 de dez. de 2021. Disponível em: <<https://canalciencia.ibict.br/quem-somos2/noticias/item/290-pesquisadora-apresenta-os-peixes-venenosos-do-brasil-e-traz-novidades-para-o-tratamento-dos-acidentes>> Acesso em: 05 de mai. de 2022.

PIRKL, Jiří. *Potamotrygon orbignyi* (Castelnau, 1855) - Anglespot River Stingray. **Biolib**. 2004. Disponível em: <<https://www.biolib.cz/en/image/id67228/>> Acesso em: 06 de jul. 2022.

PINHEIRO, Ana Lúcia. Ciências Ômicas – O que são? **Profissão Biotec**. 22 de ago. de 2019. Disponível em: <<https://profissaobiotec.com.br/ciencias-omicas-o-que-sao/>> Acesso em: 20 de mai. de 2022.

POVLSEN, Amalie L.; GRIMM, Daniela; WEHLAND, Markus; INFANGER, Manfred; KRÜGER, Marcus. The vasoactive mas receptor in essential hypertension. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 1, 2020.

RAMOS, Anderson Daniel. Caracterização Bioquímica e Biológica de Toxinas Presentes na Peçonha e no Muco do Bagre *Cathorops spixii*. Dissertação de mestrado. **Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo**. 100 p., 2009.

RAMOS, Anderson Daniel; CONCEIÇÃO, Katia; SILVA, Pedro Ismael; RICHARDSON, Michael; LIMA, Carla; LOPES-FERREIRA, Mônica. Specialization of the sting venom and skin mucus of *Cathorops spixii* reveals functional diversification of the toxins. **Toxicon**, v. 59, n. 6, p. 651–665, 2012.

REID, Walter V.; LAIRD, Sarah A.; MEYER, Carrie A.; GÁMEZ, Rodrigo; SITTENFELD, Ana; JANZEN, Daniel H.; GOLLIN, Michael A.; JUMA, Calestous. Biodiversity Prospecting: Using genetic resources for sustainable development. **World Resources Institute**. 345 p., 1993.

ROBINSON, Samuel D.; UNDHEIM, Eivind A.B.; UEBERHEIDE, Beatrix; KING, Glenn F. Venom peptides as therapeutics: advances, challenges and the future of venom-peptide discovery. *Expert Review of Proteomics*, v. 14, n. 10, p. 931–939, 2017.

RUSSELL, Findlay E. Marine Toxins And Venomous And Poisonous Marine Animals. **Adv. Mar. Biol.** p. 265-384, 1965.

- SAITO, Osamu O.; MANAGI, S.; KANIE, N.; KAUFFMAN, J.; KAZUHIKO; TAKEUCHI, K. Sustainability science and implementing the sustainable development goals. **Sustain Sci.** p. 907-910, 2017.
- SAGGIOMO, Silvia L.; FIRTH, Cadhla; WILSON, David T.; SEYMOUR, Jamie; MILES, John J.; WONG, Yide. The geographic distribution, venom components, pathology and treatments of stonefish (*Synanceia* spp.) venom. **Marine Drugs**, v. 19, n. 6, p. 1–23, 2021.
- SAUNDERS, P.R.; TAYLOR, P.B. Venom of the lionfish *Pterois volitans*. **Am. J. Physiol.** **1959**, 197, 437–440.
- SANTOS-FILHO, Norival Alves. Caracterização Funcional e Estrutural de uma Fosfolipase A2 Ácida Tóxica Isolada da Peçonha de *Bothrops moojeni*. Dissertação de mestrado. **Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto**, 2009.
- SANTOS, Janaina Cardoso dos. Peixes Peçonhentos e a Interação com o Homem: O Acidente e Suas Consequências. Dissertação de mestrado. **Fundação Universidade Federal do Tocantins**. 86 p., 2016.
- SANTOS, Victoria; TARGUETA, Juliana. Bioeconomia Marinha: oportunidades no contexto brasileiro. **SENAI CETIQT**. Rio de Janeiro. 10 de mai. de 2021. Disponível em: <<https://senaicetiqt.com/wp-content/uploads/2021/11/Nota-T%C3%A9cnica-Bioeconomia-Marinha-revVF-2.pdf>> Acesso em: 03 de jul. de 2022.
- SARMIENTO, Beatriz Elena; RANGEL, Marisa; GONÇALVES, Jacqueline Coimbra; PEREIRA, Lilibete; REGO, Solange; CAMPOS, Leandro Ambrósio; HADDAD, Vidal; MORTARI, Márcia Renata; SCHWARTZ, Elisabeth F. First report of the characterization of the pathophysiological mechanisms caused by the freshwater catfish *Pimelodus maculatus* (order: Siluriformes). **Toxicon**, v. 101, p. 55–62, 23, 2015.
- SCHENDEL, Vanessa; RASH, Lachlan D.; JENNER, Ronald A.; UNDHEIM, Eivind A.B. The diversity of venom: The importance of behavior and venom system morphology in understanding its ecology and evolution. **Toxins**, v. 11, n. 11, 2019.
- SHABIR, Uzma; ALI, Sajad; MAGRAY, Aqib Rehman; GANAI, Bashir Ahmad; FIRDOUS, Parveena; HASSAN, Toyeeba; NAZIR, Ruqeya. Fish antimicrobial peptides (AMP's) as essential and promising molecular therapeutic agents: A review. **Microbial Pathogenesis**, v. 114, n. November 2017, p. 50–56, 2018.
- SHEN, H.; KREISEL, D.; GOLDSTEIN, D. R. Processes of sterile inflammation. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 191, n. 6, p. 2857–63, 2013.
- SIBBR. Biodiversidade brasileira, produção científica e políticas públicas mais assertivas. **Rede Nacional de Ensino e Pesquisa**. Brasília - DF. 26 de ago. de 2020. Disponível em: <<https://www.rnp.br/noticias/sibbr-biodiversidade-brasileira-producao-cientifica-e-politicas-publicas-mais-assertivas>> Acesso em: 04 de mai. de 2022.

SILVA, Anelise Baptista da; REIS, Sharon Vieira dos; MACEDO, Alexandre José. Metabólitos Secundários. *Biocologia Marinha*. Editora FURG, p. 87-109, 2020.

SIVAN, Gisha. Fish venom: Pharmacological features and biological significance. **Fish and Fisheries**, v. 10, n. 2, p. 159–172, 2009.

SMITH, William Leo; WHEELER, Ward C. Venom evolution widespread in fishes: A phylogenetic road map for the bioprospecting of piscine venoms. **Journal of Heredity**, v. 97, n. 3, p. 206–217, 2006.

SOLIANI, Fernanda Miriane Bruni. Avaliação da Neutralização de Importantes Atividades Tóxicas Induzidas Pelos Principais Peixes Peçonhentos Brasileiros por um Soro Poliespecífico Produzido em Murinos. Dissertação de mestrado. **Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo**. 30 p., 2008.

SOMMENG, Andy Noorsaman; LARASATI, Rizki; GINTING, Mikael Januardi; PEBRIANI, Sonya; SAHLAN, Muhamad; HERMANSYAH, Heri; WIJANARKO, Anondho. Extraction, antioxidant, and bioactive component assay of lionfish venom *Pterois volitans*. **AIP Conference Proceedings. American Institute of Physics Inc.** v. 2193., 2019.

SOMMENG, Andy Noorsaman; MUHAMMAD YUSUF ARYA, R.; GINTING, Mikael Januardi; PRATAMI, Diah Kartika; HERMANSYAH, Heri; SAHLAN, Muhamad; WIJANARKO, Anondho. Antiretroviral activity of *Pterois volitans* (red lionfish) venom in the early development of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome antiretroviral alternative source. **Veterinary World**, v. 12, n. 2, p. 309–315, 2019a.

SOMMENG, A. N.; RISWANDHA, F.; GINTING, M. J.; PEBRIANI, S.; SAHLAN, M.; HERMANSYAH, H.; WIJANARKO, A. Protein isolation of *Pterois volitans* venomous with a heating process for antibacterial activity assay. 462., 15 abr. 2020. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. **Institute of Physics Publishing**. v. 462, 2020.

SOMMENG, A. N.; RAMADHAN, M. Y.A.; LARASATI, R.; GINTING, M. J.; SAHLAN, M.; HERMANSYAH, H.; WIJANARKO, A. Extraction of PLA2 and antibacterial activity test of lionfish (*Pterois volitans*) spine venom. 462., 15 abr. 2020. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**. Institute of Physics Publishing. v. 462, 2020a.

SOPRANI, Juliana. Identificação do Efeito Antitumoral de um Polipeptídeo Isolado da Peçonha do Peixe-Escorpião *Scorpaena plumieri* e Avaliação do Seu Potencial Uso no Diagnóstico de Tumores. Dissertação de mestrado. **Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear**. 185 p., 2008.

SOSA-ROSALES, Josefina Ines; PIRAN-SOARES, Ana Amélia; FARSKY, Sandra H.P.; TAKEHARA, Harumi Ando; LIMA, Carla; LOPES-FERREIRA, Mônica. Important biological activities induced by *Thalassophryne maculosa* fish venom. **Toxicon**, v. 45, n. 2, p. 155–161, 2005.

TENÓRIO, Humberto De Araújo. Atividades Proteolíticas da Peçonha e do Muco Tegumentar do *Thalassophryne nattereri*. Dissertação de mestrado. **Universidade Federal da Bahia**. 47 p., 2014.

TENÓRIO, Humberto De Araújo; COSTA, Ricardo Bezerra; COSTA MARQUES, Maria Elizabeth; VICTOR DOS SANTOS, Claudio Wilian; GOMES, Francis Soares; VIEIRA PEREIRA, Hugo Juarez. Angiotensins processing activities in the venom and epidermic mucus of *Scorpaena plumieri*. **Toxicon**, v. 119, p. 92–98, 2016.

TENÓRIO, Humberto De Araújo. Atividade Conversora De Angiotensina Do Muco Epidérmico E Peçonha Do Peixe-Escorpião *Scorpaena plumieri*. Tese de doutorado. **Universidade Federal de Alagoas**. 72 p., 2018.

THE RED LIONFISH. (Pterois volitans). **DreamsTime**. s.d. Disponível em: <<https://www.dreamstime.com/stock-image-red-lionfish-pteris-volitans-image24758141>> Acesso em: 06 de jul. de 2022.

THOMPSON, Fabiano; THOMPSON, Cristiane. Biotecnologia Marinha. **Editora FURG**. 855 p., 2020.

TONUSSI, Carlos Rogério. Sabia que o medicamento captopril é feito do veneno de cobra? **Departamento de Farmacologia - UFSC**. Santa Catarina. 03 de mar. de 2016. Disponível em: <<https://farmaco.ufsc.br/2016/03/03/veneno-ou-remedio/>> Acesso em: 15 de mai. de 2022.

TORRES, Alba Fabiola Petrolino Costa. Peçonha de *Dinoponera quadriceps* como fonte de substâncias bioativas. **Universidade Federal do Ceará**, 134 p., 2018.

TURCHETTO-ZOLET, Andreia Carina; TURCHETTO, Caroline; ZANELLA, Camila Martini; PASSAIA, Gisele. Marcadores Moleculares na Era Genômica: Metodologias e Aplicações. **Sociedade Brasileira de Genética**, 2017.

TURIBIO, Thompson de Oliveira. Caracterização biológica do muco epidérmico da arraia de água doce *Paratrygon aiereba*. **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares**, p. 1–87, 2018.

VALLI, Marília; RUSSO, Helena M.; BOLZANI, Vanderlan da Silva. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 1, p. 763–778, 2018.

VASCONCELOS, Maria José Vilaça de; FIGUEIREDO, José Edson Fontes. Biologia Sintética. **Embrapa Milho e Sorgo**. 35 p., 2015.

VASCONCELOS, Rosa Miriam de; MACEDO, Fábio Silva; DIAS, Anna Thais Gomes Maroni; FREIRE, Amanda Rodrigues Martins; MOREIRA, Claudete Teixeira. Conhecendo a Lei no 13.123, de 2015, e o Decreto no 8.772, de 2016, que regulam o acesso ao patrimônio genético e ao conhecimento tradicional associado e a exploração econômica de produto ou material reprodutivo desenvolvido a partir do acesso. **Embrapa Informação Tecnológica**, p. 11–76, 2016.

VASCONCELOS, Rosângela Batista de. *Fisiologia da Contração Muscular*. 2019. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/108678105-Fisiologia-da-contracao-muscular-profa-rosangela-batista-de-vasconcelos.html>> Acesso em: 10 de jul. de 2022.

WANG, Xiaojie. Natural bioactive compounds from fish. *Natural Bioactive Compounds*. Elsevier, p. 393–408, 2021.

WIKIPEIXES. wikipeixes. 24 de jan. de 2019. Disponível em: <<https://eol.org/pt-BR/resources/587>> Acesso em: 06 de jul. de 2022

WU, Shu Ping; HUANG, Tsui Chin; LIN, Ching Chun; HUI, Cho Fat; LIN, Cheng Hui; CHEN, Jyh Yih. Pardaxin, a fish antimicrobial peptide, exhibits antitumor activity toward murine fibrosarcoma in Vitro and in Vivo. **Marine Drugs**, v. 10, n. 8, p. 1852–1872, 2012.

XIE, Bing; LI, Xiaofeng; LIN, Zhilong; RUAN, Zhiqiang; WANG, Min; LIU, Jie; TONG, Ting; LI, Jia; HUANG, Yu; WEN, Bo; SUN, Ying; SHI, Qiong. Prediction of toxin genes from chinese yellow catfish based on transcriptomic and proteomic sequencing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 4, 2016.

XIE, Bing; HUANG, Yu; BAUMANN, Kate; FRY, Bryan Grieg; SHI, Qiong. From marine venoms to drugs: Efficiently supported by a combination of transcriptomics and proteomics. **Marine Drugs**, v. 15, n. 4, 2017.

XIE, Bing; YU, Huang; KERKKAMP, Harald; WANG, Min; RICHARDSON, Michael; SHI, Qiong. Comparative transcriptome analyses of venom glands from three scorpionfishes. **Genomics**, v. 111, n. 3, p. 231–241, 2019.

ZHANG, Yun. Why do we study animal toxins? **Science Press Zoological Research**, v. 36, n. 4, p. 183–222, 2015.

ZIEGLER, Maria Fernanda. Rede Nacional de Pesquisa em Biotecnologia Marinha é criada. **Agência FAPESP**. São Paulo. 31 de jul. de 2018. Disponível em: <<https://agencia.fapesp.br/rede-nacional-de-pesquisa-em-biotecnologia-marinha-e-criada/28343/>> Acesso em: 10 de jul. de 2022.

ZIEGMAN, Rebekah; ALEWOOD, Paul. Bioactive components in fish venoms. **Toxins**, v. 7, n. 5, p. 1497–1531, 2015.

ZIEGMAN, Rebekah; UNDHEIM, Eivind A.B.; BAILLIE, Gregory; JONES, Alun; ALEWOOD, Paul F. Investigation of the estuarine stonefish (*Synanceia horrida*) venom composition. **Journal of Proteomics**, v. 201, p. 12–26, 2019.