CROTOXINA DA SERPENTE CASCAVEL: COMO ELA AFETA O SISTEMA NEUROMUSCULAR? UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE ESTUDOS EXPERIMENTAIS

RATTLESNAKE CROTOXIN: HOW DOES IT AFFECT THE NEUROMUSCULAR SYSTEM? A LITERATURE REVIEW OF EXPERIMENTAL STUDIES

Júlia Galvão da Silva, Renato Lima Leite (orientador)

Ensino Médio, Instituto Irmãs Missionárias de Nossa Senhora Consoladora, Colégio Nossa Senhora Consolata
E-mail para contato: galvaodasilvajulia@gmail.com

RESUMO – A crotoxina é uma das substâncias mais interessantes e perigosas do mundo animal. Ela está no veneno da cascavel e é responsável por grande parte da toxicidade da serpente. Ao mesmo tempo, vem sendo estudada como possível tratamento para o câncer. Este trabalho é uma revisão bibliográfica que reuniu estudos experimentais sobre como a crotoxina age no sistema neuromuscular. Os resultados mostram que ela atua em três fases, causando fraqueza muscular, espasmos e paralisia, e que mecanismos naturais, como o fator neutralizante de Crotalus (CNF), podem diminuir seus efeitos. Além disso, pesquisas apontam possíveis aplicações médicas, incluindo ação contra células tumorais. Concluímos que, apesar de ser muito tóxica, a crotoxina é cientificamente relevante e tem potencial para uso terapêutico, mostrando que um veneno pode se tornar uma ferramenta médica.

Palavras-chave: *Crotoxina; CNF; Junção Neuromuscular; Toxicidade; Câncer.*

ABSTRACT – Crotoxin is one of the most interesting and dangerous substances in the animal world. It's found in rattlesnake venom and is responsible for much of the snake's toxicity. At the same time, it's being studied as a potential cancer treatment. This paper is a literature review that gathered experimental studies on how crotoxin acts on the neuromuscular system. The results show that it acts in three phases, causing muscle weakness, spasms, and paralysis, and that natural mechanisms, such as Crotalus Neutralizing Factor (CNF), can mitigate its effects. Furthermore, research points to potential medical applications, including action against tumor cells. We conclude that, despite being highly toxic, crotoxin is scientifically relevant and has potential for therapeutic use, demonstrating that venom can become a medical tool.

Keywords: *Crotoxin; CNF; Neuromuscular Junction; Toxicity; Cancer*.

1. INTRODUÇÃO

A crotoxina é uma das proteínas mais estudadas do veneno da cascavel sul-americana (*Crotalus durissus terrificus*), sendo responsável por grande parte da toxicidade dessa serpente. Historicamente, foi uma das primeiras proteínas a ser cristalizada, com sua estrutura tridimensional publicada na revista *Nature* em 1938. Pesquisadores brasileiros posteriores descreveram seu comportamento em solução líquida, revelando seu estado natural e funcional, essencial para compreender sua atuação no organismo (Slotta & Fraenkel-Conrat, 1938; Gonzalez et al., 2024).

O complexo crotoxina (CTX) é formado por duas subunidades: crotoxina B (CB), de atividade tóxica e enzimática, e crotoxina A (CA), que conduz a CB até o local de ação. A CB é uma fosfolipase A2 (PLA2), que degrada fosfolipídios da membrana celular, causando inflamação, necrose e paralisia. Esse mecanismo tem sido explorado em estudos recentes sobre efeitos neuromusculares e potenciais aplicações terapêuticas (Oliveira, 2019; Wiezel, 2021).

O estudo da crotoxina é relevante não apenas para compreender os efeitos de acidentes ofídicos, mas também para investigar seu potencial biomédico, incluindo tratamento de doenças neuromusculares e alguns tipos de câncer. O presente estudo tem como objetivo reunir e organizar informações de estudos experimentais sobre os mecanismos de ação da crotoxina no sistema neuromuscular, destacando tanto seus efeitos tóxicos quanto às estratégias de neutralização e possíveis aplicações médicas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo é uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos que abordam os efeitos da crotoxina no sistema neuromuscular. Inicialmente, foram selecionados trabalhos de referência sobre o tema, que serviram como base para a construção dos primeiros tópicos. Conforme a escrita avançava, outras pesquisas foram acrescentadas para comprovar, complementar e aprofundar os assuntos tratados, garantindo maior base teórica.

As buscas foram realizadas na base Google Scholar, utilizando os termos crotoxina, junção neuromuscular, toxicidade, cascavel e câncer. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e estudos relevantes publicados em português ou inglês, que abordassem diretamente os efeitos da crotoxina no sistema neuromuscular ou suas possíveis aplicações biomédicas.

Os dados extraídos dos estudos foram analisados e sintetizados de forma qualitativa, permitindo organizar as informações sobre mecanismos de ação, efeitos fisiológicos e

estratégias de neutralização da toxina. Essa metodologia é adequada para responder às questões de pesquisa, pois permite reunir, comparar e interpretar o conhecimento científico disponível sobre a crotoxina.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão dos estudos mostrou três principais áreas de pesquisa sobre a crotoxina: aspectos gerais da crotoxina; mecanismos de ação neuromuscular; pesquisa sobre neutralização e aplicação médicas.

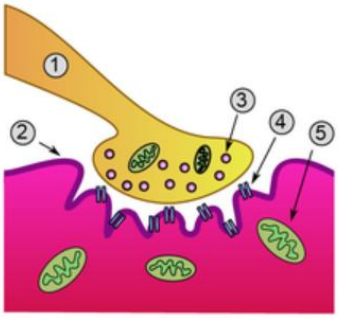
3.1 ASPECTOS GERAIS DA CROTOXINA

3.1.1 Origem e ocorrência

De acordo com Slotta e Fraenkel-Conrat (1938), a crotoxina está presente exclusivamente no veneno da cascavel sul-americana (*Crotalus durissus terrificus*), encontrada em diversas regiões do Brasil. Mas, é encontrada principalmente nas regiões Sul e Sudeste, em campos abertos e de vegetação rasteira, como áreas de Caatinga e Cerrado, onde pode se camuflar facilmente por conta da coloração marrom-acinzentada do corpo. A serpente possui hábitos terrestres e noturnos, sendo conhecida pelo famoso “chocalho” (guizo), essa estrutura emite sons vibratórios como um sinal de alerta. Do ponto de vista anatômico, apresenta um corpo adaptado para produzir e aplicar veneno com eficiência. Ela possui glândulas bem desenvolvidas que fabricam o veneno e músculos fortes na cabeça que ajudam a injetá-lo. Essas características tornam a Crotalus durissus terrificus uma das espécies mais relevantes para estudos biomédicos, especialmente por conter a CTX que tem potencial para uso em tratamentos médicos (GONZALEZ et al., 2024).

3.1.2 Composição e ação enzimática

Figura 1: Sinapse Química



1- Terminal pré-sináptico: libera neurotransmissores para se comunicar com o músculo.

2- Sarcolema: membrana que envolve a fibra muscular, responsável por receber os sinais do neurônio.

3- Vesículas sinápticas: pequenas “bolsas “que armazenam neurotransmissores (como a acetilcolina).

4- Receptor nicotínico de acetilcolina: reconhece a acetilcolina e inicia a contração muscular.

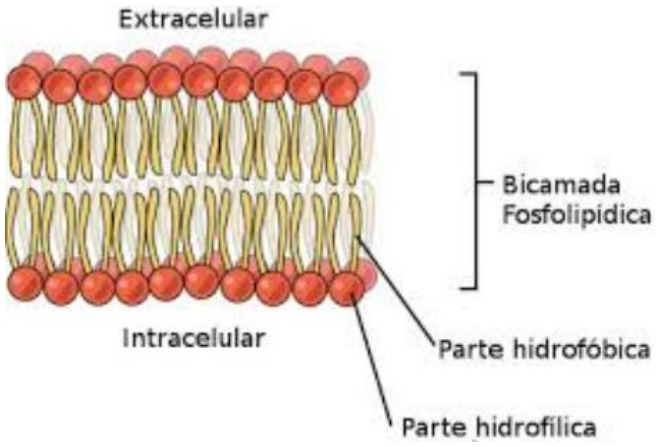
5- Mitocôndria: organela responsável por produzir energia (ATP) para manter o funcionamento da célula.

O complexo crotoxina possui duas partes (subunidades) que trabalham juntas, uma ácida (Crotoxina A) e uma básica (Crotoxina B). Durante a ação da toxina, a CA leva a CB até a membrana pré-sináptica dos neurônios motores (a região da junção neuromuscular responsável pela liberação do neurotransmissor acetilcolina). Quando a CB se liga com a membrana a CA sai de função e a CB passa a agir diretamente na célula-alvo. (UFMG,2019)

3.1.3 Papel da fosfolipase A2 (PLA2) na toxicidade

Um fosfolipídio é uma molécula essencial para a formação das membranas celulares. Sua estrutura é composta por uma cabeça polar (hidrofílica), que tem afinidade com a água, e por uma cauda apolar (hidrofóbica), que repele a água. Essa característica faz com que os fosfolipídios se organizem em uma bicamada, com as cabeças voltadas para o meio aquoso e as caudas para dentro, formando uma barreira que protege a célula e controla a entrada e saída de substâncias (INFOESCOLA, 2023).

Figura 2: Fosfolipídios



A PLA2 é uma enzima que atua sobre os fosfolipídios da membrana celular, quebrando essas moléculas, gerando lisofosfolipídeos e ácidos graxos livres. No corpo humano, a PLA2 tem funções importantes, como participar da digestão de gorduras e de processos inflamatórios (GUYTON; HALL, 2017).

Mas no caso da cascavel, a fosfolipase A2 (PLA2) é uma enzima abundante, responsável por grande parte da toxicidade do veneno. Ela degrada os fosfolipídios das membranas celulares desencadeando inflamação e, simultaneamente, destruição celular, causando dor, necrose e paralisia (UFMG,2019).

3.2 MECANISMOS DE AÇÃO NEUROMUSCULAR

3.2.1 Acetilcolina

Antes de entender como a crotoxina age no sistema neuromuscular, é importante conhecer o papel da acetilcolina. Ela é um neurotransmissor que transmite sinais entre os neurônios e os músculos. Na junção neuromuscular a acetilcolina é liberada pelos nervos e se liga aos receptores presentes nos músculos, permitindo as contrações musculares. Sem acetilcolina o músculo não recebe o sinal e não se movimenta (GUYTON; HALL, 2017).

3.2.2 Etapas da ação

Na membrana há os receptores nicotínicos, e a CTX estabiliza os receptores. Ou seja, quando um receptor fica muito tempo ativado, ele pode entrar em um estado em que não responde mais ao neurotransmissor, mesmo que ele ainda esteja presente. Quando administrada em altas concentrações a crotoxina não bloqueia diretamente o receptor, mas faz com que ele fique “cansado” e pare de responder, interrompendo gradualmente a comunicação entre os nervos e os músculos.

Esse processo ocorre em três fases principais (efeito trifásico):

Fase 1: a crotoxina inibe a liberação de acetilcolina pelos terminais nervosos, causando uma fraqueza muscular inicial, pois há menos neurotransmissor ativando os receptores nicotínicos.

Fase 2: ocorre uma liberação transitória e descontrolada de acetilcolina devido ao dano causado pela CB nas terminações nervosas. Isso provoca contrações musculares breves, irregulares e involuntárias (fasciculações e espasmos).

Fase 3: a liberação de acetilcolina despenca até cessar completamente, resultando em paralisia total do músculo. (UFMG,2019)

3.2.3 Efeitos no corpo humano

Diferente de outras toxinas que causam efeitos locais, a crotoxina tem ação sistêmica, afetando o organismo como um todo.Os sintomas começam com fadiga e fraqueza muscular (fase 1), evoluem para contrações musculares involuntárias, chamadas de fasciculações (fase 2) e, por fim, atingem paralisia total dos músculos afetados, incluindo os respiratórios (fase 3).

Segundo Oliveira (2019), a crotoxina apresenta um efeito trifásico sobre a junção neuromuscular. Embora a autora não descreva sintomas diretamente, os dados permitem afirmar que a fase inicial corresponde à fraqueza muscular, seguida por uma fase de facilitação transitória (possivelmente associada a contrações irregulares), culminando em bloqueio total e paralisia.

A ação neurotóxica da crotoxina acontece quando ela interfere na comunicação entre os nervos e os músculos, bloqueando a transmissão do sinal nervoso na junção neuromuscular. A ação miotóxica corresponde ao dano direto nas fibras musculares, causando destruição das células do músculo. Um dos riscos mais sérios é a paralisia do diafragma, o principal músculo da respiração, que pode levar à insuficiência respiratória. Nos estágios mais avançados, os soros antiofídicos geralmente não conseguem reverter esses danos, por isso o atendimento rápido é essencial para a sobrevivência.

3.3 PESQUISAS SOBRE NEUTRALIZAÇÃO E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

3.3.1 Inibidores endógenos (PLI)

O PLI, ou inibidor de fosfolipase A2, é uma proteína que impede a ação da PLA2. Esses inibidores são encontrados no sangue de serpentes peçonhentas e não peçonhentas, funcionando como antitoxinas naturais que protegem o animal contra os efeitos do próprio veneno ou de outros da mesma espécie. Os PLIs são divididos em três grupos principais, de acordo com sua estrutura e função: o PLIα inibe PLA2 ácidas, o PLIβ inibe PLA2 básicas e o PLIγ inibe PLA2 neutras, ácidas e básicas. (UFMG, 2019)

3.3.2 Fator neutralizante de Crotalus (CNF)

Segundo o estudo da (UFMG,2019), o CNF (Fator Neutralizante de Crotalus), é um tipo de PLIγ encontrado no plasma da cascavel sul-americana. Esse fator é capaz de deslocar a subunidade CA da crotoxina (CTX), principal toxina do veneno, e formar um complexo estável com a subunidade CB, que é uma PLA2 Asp49 altamente tóxica. Ao se ligar à CB, o CNF desloca a CA, formando um complexo CNF-CB que não possui atividade fosfolipásica, impedindo que a CB se ligue às membranas celulares e bloqueando seus efeitos neurotóxicos e miotóxicos observados em preparações neuromusculares de camundongos.

3.3.3 Possíveis aplicações médicas

Pesquisadores da USP e da FCFRP estudaram a crotoxina no câncer de mama triplo-negativo (BARROS, 2023; WIEZEL, 2021). No laboratório, ela conseguiu impedir que as células tumorais se multiplicassem e migrassem, sem prejudicar as células normais, mostrando uma ação mais específica. Nos testes em camundongos, a crotoxina também alterou células do sistema imunológico, fazendo com que atacassem o tumor com mais eficiência, o que resultou na diminuição do seu tamanho e no aumento da produção de óxido nítrico, uma substância que ajuda a destruir células cancerígenas. Por ser naturalmente muito tóxica, os cientistas agora buscam maneiras de usar apenas partes da molécula que mantenham esse efeito contra o câncer, mas sem os riscos do veneno completo. O objetivo é transformar esse potencial em medicamentos capazes de atacar tumores de forma mais segura.

3.3.4 Hipóteses

Os estudos mostram que a crotoxina é altamente eficaz na modulação da junção neuromuscular, causando fraqueza, espasmos e paralisia. Ao comparar os resultados, observa-se que o efeito trifásico é consistente entre os diferentes modelos experimentais (in vitro e in vivo).

Diante dos efeitos neutralizadores do CNF, é possível levantar a hipótese de que ele poderia exercer um papel importante no uso terapêutico da crotoxina, permitindo controlar a dose da toxina de forma segura em aplicações médicas. Isso poderia tornar o uso da crotoxina contra células tumorais sem prejudicar os tecidos saudáveis. Por exemplo, estudos recentes

investigam o uso da crotoxina no câncer de mama triplo-negativo, mostrando que ela pode inibir a proliferação e a migração das células tumorais (Barros, 2023; Wiezel, 2021).

Além disso, os resultados evidenciam lacunas no conhecimento, como a necessidade de aprofundar os mecanismos de neutralização e avaliar a segurança clínica. O impacto dessas descobertas é relevante para futuras pesquisas no desenvolvimento de medicamentos derivados de toxinas.

4. CONCLUSÃO

A crotoxina tem sido uma toxina de grande relevância científica, principalmente pela sua forte ação no sistema neuromuscular, causada em grande parte pela fosfolipase A2. Seus sintomas no corpo, que resultam em paralisia, demonstram a gravidade dos acidentes ofídicos e reforçam a importância de compreender seus mecanismos de ação. Esse estudo evidencia como o próprio organismo da serpente possui estratégias de defesa, como o CNF, que é capaz de neutralizar a subunidade tóxica da crotoxina. Essas informações não apenas ajudam no entendimento da toxicidade, mas também levantam hipóteses para possíveis aplicações biomédicas, como o uso controlado da crotoxina em pesquisas contra o câncer. Ainda existem muitas questões a serem exploradas, principalmente em relação à segurança e à eficácia do uso da crotoxina em tratamentos, e pesquisas futuras podem aprofundar o papel do CNF e avaliar de forma mais clara como essa neutralização poderia ser aplicada na medicina. Dessa forma, um veneno muito perigoso pode se transformar em uma ferramenta científica e médica promissora.

Agradeço à minha instituição, aos professores que me orientaram e ao congresso pela oportunidade de apresentar este trabalho.

5. REFERÊNCIAS

Barros, Daniela. O veneno de cascavel mostra efeito promissor contra o câncer de mama agressivo. *Oncomonitor*, 2023. Disponível em: https://oncomonitor.com.br/pesquisa/veneno-de-cascavel-mostra-efeito-promissor-contra-cancer-de-mama-agressivo. Acesso em: 10 set. 2025.

Casa das Ciências. Sinapse química. Disponível em: https://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/images/b/b5/sinapsequimica.png. Acesso em: 17 set. 2025.

Fairley, N. H. Crystalline crotoxin. *Nature*, v. 142, p. 213, 1938. Disponível em: https://www.nature.com/articles/142213a0. Acesso em: 25 set. 2025.

Guyton, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. Disponível em: https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Tratado%20de%20Fisiologia%20M%C3%A9dica.pdf. Acesso em: 25 set. 2025.

Infoescola. Fosfolipídios. Disponível em: https://www.infoescola.com/bioquimica/fosfolipidios/. Acesso em: 25 set. 2025.

Oliveira, Ana Paula de. Inibição dos efeitos tóxicos da crotoxina pelo fator neutralizante de *Crotalus* (CNF) em preparações neuromusculares de camundongos. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica e Imunologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/30798. Acesso em: 10 set. 2025.

Scientia Amazônia. A crotoxina e sua primeira isolação em cascavéis sul-americanas. *Scientia Amazônia*, v. 3, n. 1, p. 102-115, 2014. Disponível em: https://scientia-amazonia.org/wp-content/uploads/2016/06/v3-n1-102-115-2014.pdf. Acesso em: 25 set. 2025.

Tortara, Gerard J.; Derrickson, Bryan. *Princípios de Anatomia e Fisiologia*. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. Disponível em: https://www.livrariakoogan.com.br/produto/principios-de-anatomia-e-fisiologia-14-edicao-9788527732476. Acesso em: 25 set. 2025.

Wiezel, Gisele Adriano. Venoma da cascavel brasileira *Crotalus durissus terrificus* e caracterização de um inibidor recombinante de fosfolipase A2: um possível adjuvante na terapia do envenenamento. 2021. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. Disponível em: https://repositorio.usp.br/item/003073819. Acesso em: 10 set. 2025.

Zacarias, M. A. et al. *Atlas fotográfico de anatomia topográfica da cascavel sul-americana Crotalus durissus*. 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/384646923_Atlas_fotografico_de_anatomia_topografica_da_cascavel-sul-americana_crotalus_durissus. Acesso em: 25 set. 2025.