
Venenos animais com atividade analgésica**Andreza Urba de Quadros ***

Sempre que pensamos em veneno vem à nossa mente um processo doloroso, com muito edema e lesão tecidual. Seja qual for o animal, a inoculação de um veneno é sempre motivo de uso de um antiinflamatório, analgésico ou, nos casos mais severos, de corticoides e soros. Mas é interessante pensar que cada componente de um veneno tem sua função e alguns deles, quando isolados, podem nos trazer importantes benefícios.

Muitos trabalhos têm mostrado que compostos isolados de venenos podem ser analgésicos eficientes. Prova disso é que, em 2004, foi aprovado para uso humano, pelo FDA, o ziconotide, fármaco sintético que reproduz a ω -conotoxina MVII A do molusco marinho *Conus magus*. Foi o primeiro resultado concreto do esforço dos pesquisadores em desenvolver uma droga eficaz, segura e estável, proveniente de veneno animal.

A razão de ser destes compostos em venenos é não deixar a presa perceber que está sendo atacada, a fim de inocular as substâncias tóxicas sem que seja iniciado um processo de fuga. Mesmo pequenos animais podem contribuir para a pesquisa de compostos analgésicos. Toda pesquisa neste sentido vem a partir da observação empírica ou do uso etnofarmacológico.

No nordeste brasileiro, por exemplo, formigas do gênero *Dinoponera* são maceradas e utilizadas para tratamento de doenças reumáticas e dor. De fato, seu veneno alivia a dor em vários modelos, quando testado em animais (SOUZA et al., 2012). Também a myrmexina, isolada da formiga *Pseudomyrex triplarinus*, é eficaz em tratar a dor multifatorial da artrite (RAJENDRA, 2004). Foi identificado no Brasil, em 2006, um peptídeo análogo da bradicinina no veneno da vespa social *Polybia occidentalis*, com ação antinociceptiva quatro vezes superior à morfina (MORTARI et al., 2006). Outro peptídeo análogo da bradicinina é encontrado no veneno da vespa solitária *Cyphonomyx fulvognatus* e ambos estão relacionados à estimulação de vias descendentes inibitórias (PICOLO et al., 2010).

As abelhas são fontes não apenas de toxinas isoladas, mas também seu veneno bruto é usado em terapia pela medicina oriental. O veneno é tão rico em compostos analgésicos e antiinflamatórios, que já existe a apipuntura, técnica que aplica veneno em pontos tradicionais da acupuntura, com excelentes resultados. Neste caso, o veneno bruto age via receptores adrenérgicos $\alpha 2$ e serotoninérgicos (BAEK et al., 2006) e alivia diversos tipos de dor aguda e crônica, tanto em humanos, como em animais, e é capaz de reduzir os níveis de PGE2, NO, IL-1 e TNF, além de inibir NF- κ B (CHEN et al., 2010). Ele estimula também vias descentes inibitórias, por sua ação no *locus coeruleus*, além de bloquear a ação do NMDA (KHANG et al., 2012). A adolapina é um composto isolado com importante ação antipirética, antiinflamatória e antinociceptiva, inibindo a COX e a LOX. O mel também tem propriedades antiinflamatórias e analgésicas, especialmente o peptídeo MCDP (CURY & PICOLO, 2009).

As aranhas têm contribuído para a ampliação deste arsenal de potenciais drogas. O peptídeo GsMTx4, da tarântula chinesa *Grammostola spatulata*, é uma mecanotoxina que bloqueia mecanocetores e proprioceptores e reduz eficazmente dores inflamatória e neuropática (CURY & PICOLO, 2009; CHERNIACK et al., 2011). A HWTX-1, da aranha chinesa *Ornithoctonus huwena* alivia a dor articular na artrite reumatoide, reduz níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-6 e IL-1 e aumenta de antiinflamatórias como IL-10 e IL-4 (TAO et al., 2010). A purotoxina 1 da aranha asiática *Geolycosa* sp dessensibiliza receptores P2X3, impedindo a sensibilização central e a cronificação da dor (GRISHIN et al., 2010). Um dos venenos mais ricos e foco de biopirataria é o da armadeira brasileira, *Phoneutria nigriventer*, a aranha mais venenosa do mundo. A toxina Tx3-3

isolada de seu veneno inibe canais de cálcio voltagem dependente e tem potente e longa duração analgésica, especialmente na neuropatia (DALMOLIN et al., 2011), assim como a Phn1 β , também bloqueadora de canal de cálcio (SOUZA et al., 2008). Esta última é sugerida para tratamento da dor pós-operatória com eficácia comparável à morfina e ao ziconotide (SOUZA et al., 2011). A psalmotoxina 1, isolada do veneno da tarântula sul americana *Psalmopoeus cambridgei*, foi o primeiro peptídeo bloqueador de canal iônico ativado por ácido (ASIC) identificado. Uma vez bloqueado, o ASIC1a ativa vias inibitórias descendentes, que trazem alívio a vários modelos de dor (ESCOUBAS et al., 2000). A joro toxina, de *Nephila clavata*, é um antagonista seletivo de NMDA e reduz a nocicepção inflamatória, quando administrado por via intratecal (KAWAI et al., 1984). Outro antagonista de NMDA é a argitoxina 636, uma acilpoliamina de *Argiope aurantia*, com ótima atividade analgésica (HEROLD & YAKSH et al., 1992).

Não apenas aranhas, mas escorpiões também produzem peptídeos analgésicos. Na medicina chinesa, a espécie *Buthus martensii* é usada há mais de 1.000 anos para tratar artrite e dor nas costas. O animal não é usado inteiro, somente a cauda (onde se encontra a glândula de veneno) ou extratos. Além de analgésicos, os neuropeptídeos desta espécie são também antiinflamatórios e agem com seletividade sobre condrócitos humanos. Dos peptídeos isolados mais eficazes temos o BmK IT2, IT-AP, ITAP-3, AS, Ang P1, Ang M1 e o AGAP, todos bloqueadores de canal de sódio tetrodotoxina resistente (TTX-R), com seletividade diferente a cada canal (CURY & PICOLO, 2009). Esta é a espécie de escorpião mais estudada, mas também a OD1, de *Odonthobuthus doriae* age inibindo potentemente o canal Nav 1.7. A α -anatoxina AmmVIII e a β -toxina LqQIT2 além de promoverem a liberação de opióides endógenos, ativam também o que chamamos de DNIC (*diffuse noxious inhibitory control*), que é um mecanismo que alivia a dor em um ponto quando outro é provocado (MARTIN-EAUCLAIRE et al., 2010).

Mesmo os animais mais exóticos têm muito a nos oferecer. Na década de 80 do século XX foram identificados na secreção da pele de sapos sul americanos do gênero Phyllomedusinae, dois peptídeos opióides: as demorfinas, seletivas a receptores μ opióides e as deltorfinas, os compostos mais seletivos a δ opióides que se tem conhecimento (NEGRI et al., 2000). Ambos são analgésicos mais potentes que a morfina e com efeitos prolongados. Também a caeruleína, um decapeptídeo do sapo *Hyla caerulea*, estruturalmente relacionado à colecistoquinina, induz analgesia por modular funções dopaminérgicas centrais (CURY & PICOLO, 2009). A ranatensina M é isolada da pele da rã chinesa *Rana margaratae*, que tem ação antinociceptiva por ativar receptores dopaminérgicos DA2 (ZHU et al., 1991). Há, ainda, o epibatidina, um alcaloide isolado da pele de *Epipedobates tricolour*, um potente agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$, que ativam vias descendentes inibitórias (SPANDE et al., 1992). Apesar de ter vários efeitos colaterais, a ação da epibatidina é tão pronunciada que a Abbott tem trabalhado em desenvolver análogos mais seletivos e menos tóxicos, dentre os quais já se tem o ABT-594, que está em testes clínicos de fase II.

O mar oferece um amplo campo de investigação. O mais próspero deles quando se trata de analgesia está nos moluscos marinhos do gênero *Conus*. Foram deles que surgiu o ziconotide, hoje a opção para dores severas que não respondem mais a opióides. Suas toxinas são bloqueadoras de canal de cálcio voltagem dependente. Além do ziconotide, tem-se ainda a conantoquina, o leconotide e outros tipos de conotoxina, como a μ -O-conotoxina MrVIB, que inibem seletivamente canais Nav 1.8 e aliviam a dor neuropática (EKBERG et al., 2006). Outras destas toxinas podem agir bloqueando receptores NMDA, abrindo canais de K⁺ ou ainda como moduladores de receptores nicotínicos no sistema nervoso central (ZHAO & DAI, 2009), como a ACV1 70, em testes de fase II pela *Metabolic Pharmaceuticals* para neuropatia. Há ainda a conotoxina CVID ou AM336, 100 vezes mais seletiva que o ziconotide e com eficácia superior (LEWIS et al., 2000). Está agora em testes clínicos de fase II para dores crônicas.

As cobras não estão de fora dessa riqueza farmacológica, já que são os animais cujo veneno é o mais estudado. Na década de 30 do século XX já foi identificada a ação antinociceptiva do veneno de *Crotalus durissus terrificus*, a cascavel brasileira, mas somente a partir da década de 80 é que seu veneno foi realmente estudado. Ele é potente em inibir a dor em diversos modelos inflamatórios, neuropáticos, agudos ou crônicos. Inibe a sensibilização por PGE2 por até 120 horas (cinco dias)! Uma pesquisadora brasileira, Dra. Yara Cury, do Instituto Butantan, tem se dedicado a estudar este veneno, e seus resultados mostram que sua ação está relacionada à ativação de receptores opioides, mesmo quando administrado por via oral; ele ainda é eficaz e tem ação prolongada. A busca do composto responsável por esta atividade levou ela e seu grupo a identificarem em 2008 a crotalfina, que reproduziu todas as características observadas com o veneno bruto (KONNO et al., 2008; GUTIERREZ et al., 2008). A crotalfina é centralmente um agonista κ opioide e periféricamente κ e δ . Ela ativa a nNOS, GMPc, PKC e por fim promove a abertura de canais de K⁺ ATP dependentes. Seu uso prolongado não induz tolerância ou abstinência (CURY & PICOLO, 2009). Há ainda a cobratoxina, da serpente tailandesa *Naja atra*, uma α -neurotoxina de cadeia longa que age via receptores muscarínicos e nicotínicos do tipo $\alpha 7$ (SHI et al., 2011). Ela tem efeito mais prolongado que a morfina, inibe a descarga de neurônios talâmicos e envolve ainda o sistema serotoninérgico (CHENG et al., 2009). Também da *Naja atra*, foi recentemente isolado o najanalgesin, muito eficiente em modelos de dor aguda e crônica. Ele altera a atividade de astrócitos na medula e reduz os níveis de IL-1 e TNF neste local (LIANG et al., 2012). As mambalginas, da mamba negra (*Dendroaspis polylepis*), bloqueadoras de ASICs, são ótimos analgésicos (FLEMMING, 2012). Podemos citar, ainda, a hannalgesina, identificada em 1995, proveniente do veneno de *Ophiophagus hannah*, efetiva por várias vias de administração, inclusive oral. Seu efeito é mediado por receptores opioides, síntese de NO e é 2.700 vezes mais potente que a morfina (PU et al., 1995). E, ainda, o veneno de *Vipera russeli*, que tem ação analgésica por induzir o aumento de GABA no sistema nervoso central (DUTTA & CHAUDHURI, 1991).

Apesar de conhecermos estes peptídeos, esse é apenas o início de tudo que podemos saber, tanto nas espécies já estudadas como em tantas outras ainda não investigadas. A pesquisa de base é fundamental, mas o que levará ao sucesso destes compostos é a tecnologia da indústria farmacêutica, a fim de sintetizar estes compostos de maneira sustentável, preservando as espécies e transpondo pequenas quantidades para escalas industriais. Também é necessária a contribuição da química medicinal, no sentido de remodelar estas moléculas, tornando-as mais seletivas, menos tóxicas e mais estáveis. O governo brasileiro precisa estar alerta, incentivando projetos e empresas voltados para este campo, para que ampliemos nosso potencial biotecnológico e possamos proteger nossa biodiversidade. Enfim, termino este editorial com a célebre frase de Paracelsus, em 1538: "*Dosis sola facit venenum*" – "Toda substância é veneno, depende da dose".

Referências

- Baek YH, Huh JE, Lee JD, Choi do Y, Park DS. Antinociceptive effect and the mechanism of bee venom acupuncture (Apipuncture) on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: Mediation by alpha2-Adrenoceptors. Brain Res. 2006 Feb 16;1073-1074:305-10.
- Chen HS, Qu F, He X, Liao D, Kang SM, Lu SJ. The anti-nociceptive effect and the possible mechanism of acupoint stimulation caused by chemical irritants in the bee venom pain model. Brain Res. 2010 Oct 8;1355:61-9.
- Cheng BC, Zhou XP, Zhu Q, Gong S, Qin ZH, Reid PF, Raymond LN, Yin QZ, Jiang XH. Cobratoxin inhibits pain-evoked discharge of neurons in thalamic parafascicular nucleus in rats: involvement of cholinergic and serotonergic systems. Toxicon. 2009 Sep 1;54(3):224-32.

-
- Cherniack EP. Bugs as drugs, part two: worms, leeches, scorpions, snails, ticks, centipedes, and spiders. *Altern Med Rev*. 2011 Mar;16(1):50-8.
 - Cury Y., Picolo G. Are animal toxins good models for analgesics? Texto cedido pela autora.
 - Dalmolin GD, Silva CR, Rigo FK, Gomes GM, Cordeiro Mdo N, Richardson M, Silva MA, Prado MA, Gomez MV, Ferreira J. Antinociceptive effect of Brazilian armed spider venom toxin Tx3-3 in animal models of neuropathic pain. *Pain*. 2011 Oct;152(10):2224-32.
 - Dutta AS, Chaudhuri AK. Neuropharmacological studies on the venom of *Vipera russelli*. *Indian J Exp Biol*. 1991 Oct;29(10):937-42.
 - Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, Aslan S, Thomas L, Mould J, Drinkwater R, Baker MD, Abrahamsen B, Wood JN, Adams DJ, Christie MJ, Lewis RJ. μ O-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Nov 7;103(45):17030-5.
 - Flemming A. Analgesics: Deadly snake venom for pain relief? *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Nov 30;11(12):906-7.
 - Grishin EV, Savchenko GA, Vassilevski AA, Korolkova YV, Boychuk YA, Viatchenko-Karpinski VY, Nadezhdin KD, Arseniev AS, Pluzhnikov KA, Kulyk VB, Voitenko NV, Krishtal OO. Novel peptide from spider venom inhibits P2X3 receptors and inflammatory pain. *Ann Neurol*. 2010 May;67(5):680-3.
 - Gutierrez VP, Konno K, Chacur M, Sampaio SC, Picolo G, Brigatte P, Zambelli VO, Cury Y. Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. *Eur J Pharmacol*. 2008 Oct 10;594(1-3):84-92.
 - Herold EE, Yaksh TL. Anesthesia and muscle relaxation with intrathecal injections of AR636 and AG489, two acylpolyamine spider toxins, in rat. *Anesthesiology*. 1992 Sep;77(3):507-12.
 - Kang SY, Roh DH, Yoon SY, Moon JY, Kim HW, Lee HJ, Beitz AJ, Lee JH. Repetitive treatment with diluted bee venom reduces neuropathic pain via potentiation of locuscoeruleusnoradrenergic neuronal activity and modulation of spinal NR1 phosphorylation in rats. *J Pain*. 2012 Feb;13(2):155-66.
 - Kawai N, Miwa A, Saito M, Pan-Hou HS, Yoshioka M. Spider toxin (JSTX) on the glutamate synapse. *J Physiol (Paris)*. 1984;79(4):228-31.
 - Konno K, Picolo G, Gutierrez VP, Brigatte P, Zambelli VO, Camargo AC, Cury Y. Crotalphine, a novel potent analgesic peptide from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. *Peptides*. 2008 Aug;29(8):1293-304.
 - Lewis RJ, Nielsen KJ, Craik DJ, Loughnan ML, Adams DA, Sharpe IA, Luchian T, Adams DJ, Bond T, Thomas L, Jones A, Matheson JL, Drinkwater R, Andrews PR, Alewood PF. Novel omega-conotoxins from *Conus catus* discriminate among neuronal calcium channel subtypes. *J Biol Chem*. 2000 Nov 10;275(45):35335-44.
 - Liang Y, Jiang W, Zhang Z, Yu J, Tao L, Zhao S. Behavioral and morphological evidence for the involvement of glial cells in the antinociceptive effect of najaanalgesin in a rat neuropathic pain model. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(6):850-4.
 - Martin-Eauclaire MF, Abbas N, Sauze N, Mercier L, Berge-LeFranc JL, Condo J, Bougis PE, Guieu R. Involvement of endogenous opioid system in scorpion toxin-induced antinociception in mice. *Neurosci Lett*. 2010 Sep 20;482(1):45-50.
 - Mortari MR, Cunha AO, Carolino RO, Coutinho-Netto J, Tomaz JC, Lopes NP, Coimbra NC, Dos Santos WF. Inhibition of acute nociceptive responses in rats after i.c.v. injection of Thr6-bradykinin, isolated from the venom of the social wasp, *Polybia occidentalis*. *Br J Pharmacol*. 2007 Jul;151(6):860-9.

-
- Negri L, Melchiorri P, Lattanzi R. Pharmacology of amphibian opiate peptides. *Peptides*. 2000 Nov;21(11):1639-47.
 - Pico G, Hisada M, Moura AB, Machado MF, Sciani JM, Conceição IM, Melo RL, Oliveira V, Lima-Landman MT, Cury Y, Konno K, Hayashi MA. Bradykinin-related peptides in the venom of the solitary wasp *Cyphononyx fulvognathus*. *Biochem Pharmacol*. 2010 Feb 1;79(3):478-86.
 - Pu XC, Wong PT, Gopalakrishnakone P. A novel analgesic toxin (hannalgesin) from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*). *Toxicon*. 1995 Nov;33(11):1425-31.
 - Rajendra W, Armugam A, Jeyaseelan K. Toxins in anti-nociception and anti-inflammation. *Toxicon*. 2004 Jul;44(1):1-17.
 - Shi GN, Liu YL, Lin HM, Yang SL, Feng YL, Reid PF, Qin ZH. Involvement of cholinergic system in suppression of formalin-induced inflammatory pain by cobratoxin. *Acta Pharmacol Sin*. 2011 Oct;32(10):1233-8.
 - Sousa PL, Quinet Y, Ponte EL, do Vale JF, Torres AF, Pereira MG, Assreuy AM. Venom's antinociceptive property in the primitive ant *Dinoponera quadriceps*. *J Ethnopharmacol*. 2012 Oct 31;144(1):213-6.
 - Souza AH, Ferreira J, Cordeiro Mdo N, Vieira LB, De Castro CJ, Trevisan G, Reis H, Souza IA, Richardson M, Prado MA, Prado VF, Gomez MV. Analgesic effect in rodents of native and recombinant Ph alpha 1beta toxin, a high-voltage-activated calciumchannel blocker isolated from armed spider venom. *Pain*. 2008 Nov 15;140(1):115-26.
 - Souza AH, Lima MC, Drewes CC, da Silva JF, Torres KC, Pereira EM, de Castro Junior CJ, Vieira LB, Cordeiro MN, Richardson M, Gomez RS, Romano-Silva MA, Ferreira J, Gomez MV. Antiallodynic effect and side effects of Ph α 1 β , a neurotoxin from the spider *Phoneutria nigriventer*: comparison with ω -conotoxin MVIIA and morphine. *Toxicon*. 2011 Dec 1;58(8):626-33.
 - Spande TF, Garrafo HM, Edwards MW, Yeh HJC, Pannell L, Daly JW. *J Am Chem Soc*. 1992;114:3475-8.
 - Wen Tao Z, Gu Yang T, Ying R, Mao Cai W, Lin L, Chi Miao L, Peng H, Joa Qin C. The antinociceptive efficacy of HWTX-I epidurally administered in rheumatoid arthritis rats. *Int J Sports Med*. 2011 Nov;32(11):869-74.
 - Zhao CJ, Dai QY Recent advances in study of antinociceptive conotoxins *Yao Xue Xue Bao*. 2009 Jun;44(6):561-5.
 - Zhu Q, Wu DC, Zhou XP, Gong S, Cheng BC, Qin ZH, Reid PF, Yin QZ, Jiang XH. Inhibitory effect of crotoxin on the pain-evoked discharge of neurons in thalamic parafascicular nucleus in rats. *Toxicon*. 2008 Jan;51(1):102-11.

* Farmacêutica, Mestranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP