

Toxinas: de veneno a medicamento

Cássia Regina da Silva *

No final da década de 70, estudos com ω -conotoxinas obtidas do veneno de caramujos marinhos resultaram na descoberta da ω -conotoxina MVIIA, cuja versão sintética é a ziconotida (Prialt®). Após décadas de pesquisa a ziconotida foi aprovada para o uso em pacientes com dor crônica refratária a outros tratamentos. A ziconotida tornou-se assim a primeira toxina peptídica extraída de veneno animal em uso na clínica para o tratamento da dor, sendo que sua descoberta impulsionou a pesquisa básica e clínica de novos tratamentos para a dor a partir de toxinas presentes no veneno de animais.

Toxinas do veneno de aranha: alívio da dor

O veneno de aranhas, composto por uma mistura complexa de substâncias biologicamente ativas utilizado para paralisar e capturar as suas presas, por outro lado, representa ainda um arsenal farmacológico bastante interessante para o desenvolvimento de novos fármacos, daí o crescente interesse da academia e da indústria farmacêutica no veneno dessas preciosidades científicas.

Dentre os diversos gêneros e espécies, a aranha *Phoneutria nigriventer*,

que é popularmente chamada de aranha armadeira, integra o grupo das espécies de aranhas consideradas perigosas. A aranha armadeira é assim chamada devido a sua atitude de se "armar para o bote" quando se sente ameaçada. Ela encolhe as patas traseiras elevando seu corpo em posição quase vertical, erguendo as patas dianteiras e lançando deste modo suas presas de veneno. Elas são encontradas no continente sul-americano e se caracterizam como seres solitários, que não toleram nem mesmo a presença de companheiras da mesma espécie, noturnas, não constroem teias e vivem escondidas entre entulhos e lugares escuros e seu sucesso como predadoras se dá pela potência do seu veneno. São altamente agressivas e peçonhentas, e quando incomodadas, picam diversas vezes, e são responsáveis por aproximadamente 42% dos casos de picadas por aracnídeos notificadas no Brasil. O poder tóxico do seu veneno, por sua vez, é devido as toxinas que o compõem, que podem ser divididas em 4 frações: PhTx1, PhTx2, PhTx3 e PhTx4. Algumas destas toxinas são capazes de interagir com vias específicas de controle da dor, constituindo deste modo, uma fonte de ferramentas farmacológicas e de fármacos com potencial para o uso clínico.

Diferentes estudos pré-clínicos realizados por pesquisadores, sendo a maioria deles brasileiros, demonstram que uma destas toxinas, originalmente chamada de Tx3-6 e hoje conhecida como Phd1 β , é tão eficaz quanto à ziconotida e a morfina em causar analgesia. Os estudos demonstram que a administração da Phd1 β reduziu em 100% a dor relacionada ao câncer em camundongos, sem tornar o animal tolerante ao medicamento, diferente da morfina que com o tempo tem que ser tomada em maiores doses para continuar



a produzir os mesmos efeitos. Além da dor relacionada ao câncer, existe a dor relacionada ao uso de quimioterápicos. Da mesma forma, a toxina Ph α 1 β reduziu a dor devido ao uso de quimioterápicos. Adicionalmente, o uso de Ph α 1 β diminuiu a dor pós-cirúrgica em camundongos. Estes estudos foram realizados sempre comparando os efeitos da toxina com a ziconotida e/ou morfina e em todos eles foi demonstrado que com a toxina havia uma redução dos efeitos colaterais como ataxia (incapacidade de coordenação dos movimentos musculares voluntários), sonolência e tremores no corpo, o que afeta diretamente a qualidade de vida das pessoas. Além disso, o tempo de ação das toxinas do veneno é mais longo se comparado a ziconotida e a morfina.

Também, em relação à morfina, os estudos demonstraram ainda que a Ph α 1 β aumentou o efeito analgésico da morfina, reduziu o desenvolvimento de tolerância a este medicamento e diminuiu os efeitos colaterais da morfina, como a constipação. Desta forma, estes estudos sugerem que a toxina poderia ser um bom coadjuvante na terapia com a morfina.

Outra toxina da aranha armadeira, a Tx3-3, causou analgesia em camundongos com neuropatia diabética, neuropatia devido a lesão do nervo ciático e neuropatia de origem inflamatória, e novamente, sem levar a ocorrência de efeitos colaterais observados no tratamento com a ω -conotoxina MVIIC.

Para o acesso a medicamentos originados destes estudos há um caminho a ser trilhado, que inclui o desenvolvimento de uma forma sintética destas toxinas para permitir a produção em maior escala, e aí sim, será possível iniciar outra fase de testes e o processo que pode resultar na disponibilidade do medicamento para os pacientes. Contudo, as toxinas da aranha armadeira se mostram como ferramentas farmacológicas muito promissoras para o alívio da dor, inclusive em casos de tolerância a morfina, comprovando seu potencial para o uso clínico.

Referências:

- Rosa F., et al., *Anesth Analg*. 2014 Jul;119(1):196-202;
- Tonello R., et al., *J Pain*. 2014 Jun;15(6):619-31;
- Rigo FK., et al., *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Dec;114-115:16-22 e *Cancer Sci*. 2013 Sep;104(9):1226-30;
- de Souza AH., et al., *Toxicon*. 2011 Dec 1;58(8):626-33;
- Dalmolin GD., et al., *Pain*. 2011 Oct;152(10):2224-32.

* Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP