
Veneno ou remédio? Entenda como venenos mortais podem ser utilizados no tratamento da dor

Pedro Santana Sales Lauria *

Cristiane Flora Villarreal **

Ao longo de bilhões de anos de evolução da vida na Terra, os animais desenvolveram características bastante engenhosas que auxiliam na obtenção de alimento. Alguns possuem dentes afiados, com os quais podem facilmente dilacerar suas presas. Outros possuem garras, ou ainda fortes pinças. Algumas espécies utilizam um método mais sutil, porém extremamente eficaz, para subjugar e matar: veneno. As presas de uma serpente são armas projetadas para inocular com precisão o conteúdo produzido pela glândula de veneno. Assim como o pesquisador em sua bancada controla a força com que move o êmbolo de uma seringa, determinando a quantidade de líquido expelido pela agulha, a serpente controla os músculos que recobrem sua glândula de veneno, dosando o volume que está disposta a gastar. E como através de uma verdadeira agulha hipodérmica, o veneno flui por dentro da presa inoculadora, invadindo os tecidos da vítima.

O veneno de uma serpente pode ser bastante complexo, contendo dezenas de diferentes compostos coletivamente denominados toxinas. As ações de um veneno podem ser muitas, pois cada toxina possui um papel único. Algumas toxinas permanecem no local da inoculação, destruindo músculos e vasos. Outras, porém, viajam pela circulação sanguínea, atingindo órgãos vitais, como rins ou coração. Ainda há aquelas que agem sobre a própria circulação, formando coágulos ou causando hemorragia. Cada toxina desempenha uma ação muito específica que, quando somada às outras, resulta na total alteração do funcionamento normal do organismo, o que pode ser fatal.

Os animais peçonhentos e seus venenos carregam um misticismo histórico que perpassa diversas culturas ao redor do mundo. Eles despertam o medo, o fascínio e a curiosidade, tendo sido alvos de pesquisas científicas por muitos anos. Muitos pesquisadores dedicaram suas carreiras a compreender os efeitos dos venenos, gerando importantes descobertas que mudaram o rumo da história. A exemplo, o cientista brasileiro Maurício Rocha e Silva tornou-se famoso por descobrir a bradicinina enquanto estudava o veneno de jararaca, ampliando os horizontes da farmacologia. O veneno de jararaca continuou sendo estudado pelo farmacologista brasileiro Sérgio Henrique Ferreira, que encontrou resultados que culminaram na descoberta do captopril, um dos anti-hipertensivos mais utilizados no mundo.

O termo farmacologia deriva do grego antigo *phármakon* (φάρμακον), que pode significar remédio ou veneno. Tornou-se popular a ideia de que a diferença entre o remédio e o veneno está meramente na quantidade, como eternizado nas palavras de Paracelso, médico suíço que viveu no século XV: *dosis sola facit venenum*, somente a dose faz o veneno. Embora a interpretação desta frase não possa ser literal, o estudo dos venenos está intimamente relacionado com a descoberta de novas ferramentas farmacológicas e alvos terapêuticos. Graças às mais recentes técnicas laboratoriais, hoje é possível estudar não apenas as ações dos venenos, mas de cada toxina isoladamente. Uma interessante vantagem do uso de toxinas isoladas na busca por novas terapias está no fato de que estas

substâncias geralmente possuem alta seletividade por seus alvos farmacológicos, uma característica desejável no desenvolvimento de medicamentos. De fato, a seletividade é um fator determinante na hora de decidir se uma nova droga que está sendo testada tem potencial para se tornar um novo medicamento, ou se seus estudos devem ser abandonados. Isso acontece porque quanto maior for o número de alvos farmacológicos com os quais a droga pode interagir, maior será a gama de efeitos que ela produzirá sobre o corpo. Isso significa uma maior chance de haver reações adversas ou efeitos tóxicos, comprometendo a segurança do medicamento. Toxinas que atuam sobre alvos farmacológicos únicos podem dar origem a medicamentos altamente seletivos, eficazes e potentes. Dessa forma, a toxilogia, ciência que estuda os venenos e toxinas produzidos por organismos vivos, é indissociável da farmacologia, e esta da primeira. Os animais peçonhentos, temidos durante milênios por nossos antepassados por trazerem a morte, agora nos ajudam a melhor compreender e manter a vida.

O avanço da ciência é contínuo e incessante. Embora muito tenha sido estudado sobre a dor ao longo das últimas décadas, ainda estamos longe de compreender com clareza a complexidade deste fenômeno. Os medicamentos que atualmente estão disponíveis nas farmácias não funcionam para todos os tipos de dor. De fato, pessoas no mundo inteiro vivem com dores crônicas que não são aliviadas pelo uso de medicamentos. Pesquisadores buscam compreender porque isso acontece e tentam descobrir novos caminhos para tratar a dor. Dentre as muitas abordagens possíveis utilizadas na tentativa de solucionar este problema, o uso de toxinas oriundas de diferentes espécies de animais peçonhentos tem gerado resultados bastante promissores que podem contribuir para o avanço da terapia farmacológica da dor.

Diversos venenos atuam sobre os circuitos neurológicos responsáveis pela condução da dor, podendo mudar a forma como estes circuitos são ativados. Alguns venenos podem causar muita dor, como por exemplo, o da aranha viúva-negra. Já outros podem ter o efeito contrário, reduzindo a intensidade das sensações dolorosas. Estudos demonstraram que venenos de diferentes espécies de serpentes possuem ação analgésica. Dentre elas estão a naja, a cobra-coral e a cascavel. As propriedades analgésicas do veneno de cascavel vêm sendo investigadas no Brasil há quase três décadas, e hoje sabemos que esta ação se deve a, pelo menos, duas toxinas do veneno: crotoxina e crotalina.

A crotoxina foi uma das primeiras toxinas isoladas de venenos de serpentes. Ela é composta por duas subunidades, que juntas formam um complexo proteico. A primeira é a crotapotina, que embora não seja tóxica, faz com que a outra subunidade seja mais potente. A responsável pela ação tóxica é uma fosfolipase A2, que atua sobre as membranas das células. Pesquisadores descobriram que a crotapotina isolada tem ação anti-inflamatória, mas a crotoxina possui propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras muito mais abrangentes[9], sugerindo que esta toxina pode ser útil no controle da dor inflamatória. Ensaios pré-clínicos demonstraram que a crotoxina também pode ser empregada no tratamento da dor neuropática[10], ampliando sua aplicabilidade.

A crotalina, por sua vez, induz ação analgésica por meio do sistema opioide, o que significa que esta toxina possui uma ação semelhante à da morfina e a outros medicamentos dessa mesma classe. Além de envolver receptores opioides periféricos, a ação

da crotalina envolve o sistema canabinoide endógeno, o mesmo ativado pelas substâncias presentes na maconha. Nos últimos anos, muitos estudos têm avaliado o controle da dor por meio do sistema canabinoide, o qual será provavelmente alvo de novos medicamentos analgésicos num futuro próximo. Embora o uso terapêutico em larga escala das toxinas do veneno da cascavel ainda não seja possível, estudos clínicos demonstraram que a crotoxina reduz a dor de pacientes com câncer em estágio avançado.

A biodiversidade da fauna peçonhenta vai muito além de aranhas e serpentes. Animais capazes de produzir veneno estão em toda parte, pequenas arcas do tesouro contendo milhares de toxinas esperando para serem descobertas. Muitos animais marinhos utilizam veneno como estratégia de predação e defesa. Um potente medicamento utilizado no tratamento de dores crônicas severas chamado ziconotide foi desenvolvido a partir de estudos realizados com uma criatura bastante peculiar, um caramujo que vive no fundo do mar, cujo veneno induz paralisia muscular e morte de maneira quase instantânea. O ziconotide foi criado a partir da conotoxina, um peptídeo analgésico que atua no corpo por um mecanismo diferente dos medicamentos analgésicos disponíveis no mercado. A toxina impede a entrada de cálcio nos neurônios, bloqueando uma etapa essencial da transmissão da dor. Sem cálcio, as sinapses não funcionam e os neurônios responsáveis por levar a informação da dor não conseguem se comunicar, resultando em analgesia. Embora o uso do ziconotide seja limitado devido aos seus muitos efeitos adversos, ele é um medicamento potente e eficaz no alívio de dores refratárias aos tratamentos convencionais, reduzindo o sofrimento de pacientes que vivem com dor crônica.

Em suma, venenos e toxinas podem ser utilizados como ferramentas fantásticas na busca por novos medicamentos analgésicos. A dor é motivo de sofrimento e impõe limitações na vida de milhões de pessoas no mundo, de modo que o tratamento farmacológico eficaz da dor é um dos grandes objetivos das ciências médicas modernas. Embora muitas pessoas estejam familiarizadas com as propriedades medicinais das plantas, a maioria de nós ignora o fato de estarmos rodeados a todo o momento por seres com a capacidade de produzir uma vastidão de substâncias bioativas que podem, um dia, virar medicamentos. Lembre-se disso da próxima vez que avistar uma aranha no canto da parede!

Referências:

- Brinzeu, A. et al. (2019). Ziconotide for spinal cord injury-related pain. *European Journal of Pain*, 23(9), 1688-1700.
- Cura, J.E. et al. (2002). Phase I and pharmacokinetics study of crotoxin (cytotoxic PLA(2), NSC-624244) in patients with advanced cancer. *Clinical Cancer Research*, 8(4), 1033-1041.
- Doley, R. et al. (2010). Snake venom phospholipase A2 enzymes. In Mackessy, S.P. (Ed.), *Handbook of venoms and toxins of reptiles* (pp. 173-205). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Ferreira, S.H. (1965). Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 24(1), 163-169.

-
- Giorgi, R., Bernardi, M.M., & Cury, Y. (1993). Analgesic effect evoked by low molecular weight substances extracted from *Crotalus durissus terrificus* venom. *Toxicon*, 31(10), 1257-1265.
 - Gutierrez, V.P. et al. Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 594(1-3), 84-92.
 - Konno, K. et al. (2008). Crotalphine, a novel potent analgesic peptide from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. *Peptides*, 29(8): 1293-1304.
 - Landucci, E.C. et al. (1995). Inhibition of carrageenin-induced rat paw oedema by crotapotin, a polypeptide complexed with phospholipase A2. *British Journal of Pharmacology*, 114(3), 578-83.
 - Lauria, P.S.S. et al. (2018). Pain-like behaviors and local mechanisms involved in the nociception experimentally induced by *Latrodectus curacaviensis* spider venom. *Toxicology Letters*, 299.
 - Machado, F.C. et al. (2014). Peripheral interactions between cannabinoid and opioid systems contribute to the antinociceptive effect of crotalphine. *British Journal of Pharmacology*, 171(4), 961-972.
 - Nogueira-Neto, F.S. et al. (2008). The analgesic effect of crotoxin on neuropathic pain is mediated by central muscarinic receptors and 5-lipoxygenase-derived mediators. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 91(2), 252-260.
 - Rocha-e-Silva M., Beraldo, W.T., & Andrade, S.O. (1949). A new factor (bradykinin) released from plasma globulin by snake venom and trypsin. *Procedures of the First International Congress of Biochemistry*, p. 119.
 - Santos, G.G.L. et al. (2012). Antinociceptive properties of *Micrurus lemniscatus* venom. *Toxicon*, 60, 1005-1012.
 - Sartim, M.A., Menaldo, D.L., & Sampaio, S.V. (2018). Immunotherapeutic potential of crotoxin: anti-inflammatory and immunosuppressive properties. *Journal of Venomous Animal and Toxins including Tropical Diseases*, 24, 39.
 - Spampinato, S. et al. (1994). Effect of omega-conotoxin and verapamil on antinociceptive, behavioural and thermoregulatory responses to opioids in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 254(3), 229-238.
 - Zhang, H.L. et al. (2006). A short-chain alpha-neurotoxin from *Naja naja atra* produces potent cholinergic-dependent analgesia. *Neuroscience Bulletin*, 22(2), 103-109.

* e ** Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Universidade Federal da Bahia (LAFTE/UFBA)

#