Os efeitos do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* no sistema nervoso central: uma revisão integrativa

The effects of Phoneutria nigriventer spider venom on the central nervous system: an integrative review

Vitor Rondó Cravo da Costa[1], Vitor Louro Valadares[1], Ednilse Leme[1], Sandro Rostelato-Ferreira[1]

[1]Curso de Medicina da Universidade Paulista, UNIP, Sorocaba - São Paulo, Brasil

Resumo

Objetivo: O presente estudo visou analisar as toxinas extraídas do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer*, com foco em suas interações com o sistema nervoso em busca de novas aplicações farmacológicas e terapêuticas, especialmente no controle da dor e no tratamento de doenças neurológicas. A pesquisa embasou-se na revisão da literatura sobre as estruturas químicas, mecanismos de ação e efeitos biológicos das toxinas, além de investigar seus impactos no sistema nervoso, como a modulação da neurotransmissão e a interação com canais iônicos. Identificou-se o potencial dessas toxinas na criação de novos medicamentos e estratégias para doenças crônicas, dado o seu efeito antinociceptivo e neuroprotetor em modelos experimentais. **Métodos:** Utilizou-se uma metodologia de revisão integrativa; o estudo selecionou 30 trabalhos relevantes após uma busca em diversas bases de dados. **Resultados:** Os resultados destacaram o papel químico e biológico do veneno da *Phoneutria nigriventer*, o que evidenciou sua forte relação com o sistema nervoso central e potenciais aplicações terapêuticas através de efeitos modulatórios em canais de sódio e cálcio, possibilitando benefícios em condições debilitantes como gliomas, fibromialgia e esclerose múltipla. **Conclusão:** A revisão evidenciou o potencial terapêutico das toxinas de *Phoneutria nigriventer* no tratamento da dor e de doenças neurológicas, destacando seus efeitos sobre canais iônicos e ação neuroprotetora. Entretanto, a escassez de estudos clínicos em humanos reforça a necessidade de avanços em pesquisas translacionais e ensaios clínicos rigorosos.

Descritores: Analgesia; Neurofarmacologia; Toxinas de Aranha.

Abstract

Objective: This paper aimed to analyze the toxins extracted from the venom of the spider *Phoneutria nigriventer*, focusing on their interactions with the nervous system in pursuit of new pharmacological and therapeutic applications, especially in the control of pain and treatment of neurological diseases. The research was based on the literature review on chemical structures, mechanisms of action and biological effects of toxins, as well as investigating their impacts on the nervous system, such as neurotransmission modulation and interaction with ionic channels. The potential of these toxins was identified in the creation of new medicines and strategies for chronic diseases, given their antinociceptive and neuroprotective effect in experimental models. **Methods:** An integrative review methodology was used; the study selected 30 relevant works after a survey in various databases. **Results:** The study findings highlight the chemical and biological role of *Phoneutria nigriventer* venom, emphasizing its strong connection with the central nervous system and potential therapeutic applications, through modulating effects on sodium and calcium channels, which enables possible benefits in debilitating conditions such as glioma, fibromyalgia and multiple sclerosis. **Conclusion:** The review demonstrated the promising therapeutic potential of *Phoneutria nigriventer* toxins in the treatment of pain and neurological diseases, highlighting their effects on ion channels and neuroprotective action. However, the scarcity of clinical studies in humans underscores the need for advances in translational research and rigorous clinical trials.

Descriptors: Analgesia; Neuropharmacology; Spider Toxins.

Introdução

As aranhas, pertencentes a um antigo grupo de animais invertebrados, alcançaram grande sucesso evolutivo e estão amplamente distribuídas ao redor do mundo em diversas formas. Devido à sua significativa adaptação à modernidade e à convivência com os seres humanos, muitas pessoas sofrem picadas de membros desse grupo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), um dos gêneros de aranhas de maior importância médica é o *Phoneutria*[1].

Assim como os venenos de serpentes, que já originaram fármacos importantes, como o captopril, os venenos de aranhas representam uma fonte rica e ainda pouco explorada de novas moléculas com aplicações terapêuticas.[2] A indústria farmacêutica tem investido em pesquisas para isolar e caracterizar componentes do veneno, com foco em proteínas e peptídeos de baixo peso molecular, que são considerados responsáveis pelos principais efeitos biológicos observados no corpo humano.[3]

O veneno de aranhas é um coquetel complexo de compostos, incluindo sais inorgânicos, pequenas moléculas orgânicas, polipeptídeos, proteínas e enzimas[2,3]. A maioria dos venenos é composta por pequenos polipeptídeos ricos em dissulfeto, com massa inferior a 10 kDa, conhecidos por sua potência e seletividade em comparação com os fármacos tradicionais de pequenas moléculas[4]. Esse arsenal químico, primariamente utilizado para paralisar presas, tem despertado o interesse da ciência nas últimas décadas devido ao seu potencial terapêutico[2].

Dentre as aranhas com potencial terapêutico, a espécie *Phoneutria nigriventer*, mais conhecida como aranha-armadeira ou aranha-de-bananeira, destaca-se como um animal sinantrópico de importância clínica relevante. O seu veneno é uma mistura composta por neurotoxinas, proteínas, peptídeos, enzimas, aminoácidos livres e sais inorgânicos[3]. Muitas dessas toxinas, especialmente peptídeos ricos em pontes dissulfeto, demonstraram ação sobre canais iônicos, como os

canais de sódio voltagem-dependentes, o que sugere seu potencial para o desenvolvimento de uma nova classe de analgésicos[2]. Estudos pré-clínicos com toxinas da *P. nigriventer* demonstraram resultados promissores no controle da dor em diferentes modelos, incluindo dor induzida por câncer, dor pós-operatória e dor neuropática[5,6]. Além do potencial analgésico, algumas toxinas da *P. nigriventer*, como a PnTx3-4, também demonstraram promissora atividade neuroprotetora em modelos de retinopatia neurodegenerativa[2].

Outras frações de interesse da toxina incluem a PhTx1, que exerce efeito principal nos canais de sódio dependentes de voltagem, atuando principalmente pela inibição do canal de sódio NaV1.2. Essa fração liga-se preferencialmente à membrana despolarizada e restringe a passagem de íons de sódio pelo canal, mas sem causar sua oclusão completa. Sendo assim, a partir da inoculação dessa toxina em ratos de laboratório, foram observados sintomas como agitação, elevação da cauda e paralisia espástica[7].

Já a fração PhTx2 tem como efeito principal os sintomas de lacrimação, priapismo, convulsões e paralisia espástica das extremidades posteriores e anteriores. Devido aos sintomas, foi observado que essa fração promoveu o aumento da entrada de íons de sódio em sinaptossomas do córtex cerebral. Assim sendo, há uma indução da despolarização da membrana e aumento da liberação de neurotransmissores, como o glutamato e a acetilcolina. Em relação à fração PnTx2-6, essa apresenta potencial para melhorar a função erétil em homens, visto que promove um relaxamento do corpo cavernoso[8].

No que se refere à fração PhTx-3, essa induziu uma paralisia progressiva nas pernas de todos os animais utilizados no experimento, e acredita-se que atue nos canais de cálcio e potássio[8]. Por fim, a fração PhTx-4 é referida principalmente como uma fração "inseticida" devido à sua alta letalidade quando inoculada em insetos ao causar hiperatividade que leva à fadiga muscular e consequente paralisia em insetos do gênero Diptera e Dictyoptera. Logo, seu efeito dá-se principalmente nos receptores NMDA, relacionados ao glutamato e, apesar de não haver toxicidade em mamíferos, foi observado que essa toxina inibe a captação de glutamato pelo sistema nervoso central de mamíferos[9].

Diante do exposto, as diferentes toxinas presentes nas frações do veneno da *P. nigriventer* apresentam um potencial notável para aplicações farmacológicas, especialmente no tratamento da dor e de doenças neurológicas.

Esta revisão integrativa, ao compilar e analisar evidências dos últimos 20 anos, permitiu elucidar os mecanismos de ação das toxinas PhTx1-4 do veneno de *Phoneutria* e de seus peptídeos sintéticos e derivados, evidenciando suas interações com o sistema nervoso central, especialmente na modulação de canais iônicos, neurotransmissão e efeitos neuroprotetores. Os achados reforçam o potencial dessas moléculas como candidatas promissoras para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no controle da dor e no tratamento de doenças neurológicas, inclusive como alternativas ou adjuvantes aos opioides e com possíveis aplicações adicionais, como em doenças neurodegenerativas e neoplásicas. Contudo, a predominância de estudos pré-clínicos e as lacunas quanto à segurança, eficácia e aplicabilidade em humanos evidenciam a necessidade de avanços em pesquisas translacionais e ensaios clínicos bem delineados, a fim de consolidar o uso clínico dessas substâncias.

Revisão da literatura

Por se tratar de uma revisão integrativa, o presente trabalho utilizou uma pesquisa de documentação indireta, realizada a partir da análise documental e bibliográfica. Sendo assim, a partir da pergunta norteadora, efetuou-se um levantamento de estudos, com critérios de inclusão e exclusão, cujos resultados obtidos foram descritos em sua realização[10].

A pergunta norteadora do presente trabalho foi: "Qual a influência do veneno da *P. nigriventer* no Sistema Nervoso Central (SNC) e como, a partir de suas toxinas e efeitos na barreira hematoencefálica (BHE), pode-se ter o desenvolvimento das práticas médicas e farmacológicas atuais?"

A partir da pergunta norteadora, executou-se uma busca, entre os meses de agosto e dezembro de 2023, nas bases de dados Scopus e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), nos portais CAPES, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Repositório do Instituto Butantan, Biblioteca digital do Instituto Butantan e na biblioteca PubMed (National Library of Medicine) em busca de artigos relevantes ao tema publicados nos últimos 20 anos. Os idiomas usados para a busca foram o inglês e português com o cruzamento dos seguintes descritores: "Veneno da *P. nigriventer*", "toxina PhTx1", "toxina PhTx2", "toxina PhTx3", "toxina PhTx4" e "colapso da barreira hematoencefálica", bem como suas respectivas traduções para o inglês: "*P. nigriventer* venom", "PhTx1 toxin", "PhTx2 toxin", "PhTx3 toxin", "PhTx4 toxin" e "Blood Brain Barrier breakdown".

Após a documentação indireta desenvolvida nas bases de dados supracitadas, foram obtidos os resultados que, a partir dos critérios demonstrados no Fluxograma adaptado do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), definiram o método de seleção e qualificação da pesquisa, no qual a amostra final foi definida por meio de parâmetros de inclusão e exclusão pré-estabelecidos[10].

Após a análise crítica dos resultados, desenvolveu-se uma discussão pela comparação da interpretação e síntese deles. Os dados coletados na análise foram comparados com o referencial teórico e, após isso, a resposta aos objetivos do projeto foi alcançada em sua maioria, bem como lacunas no conhecimento e possíveis prioridades para estudos futuros[10].

Por fim, na fase final de apresentação, foi evidenciado o resultado completo da pesquisa com as informações pertinentes encontradas, detalhadas e sem omissão de evidências que possam contradizer alguma conclusão estabelecida, sendo todo o processo resumido na Figura 1[10].

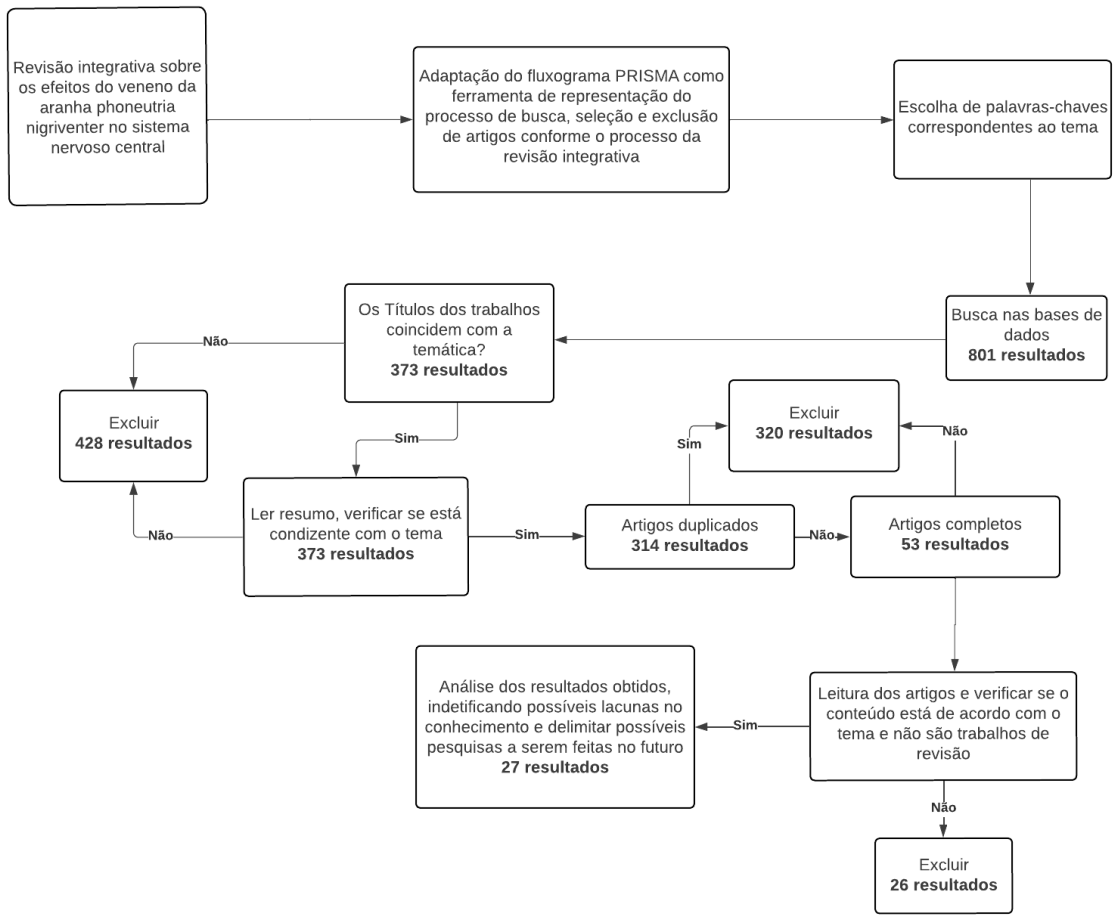

Figura 1. Fluxograma representativo para os métodos de inclusão e exclusão de trabalhos

Com base nos dados levantados após a seleção e análise dos artigos, observou-se uma quantidade maior de estudos nos anos mais recentes em comparação com os anos anteriores. Especificamente, o Gráfico 1 mostra um pico em 2020, indicando um aumento significativo no número de publicações nesse ano. Além disso, a linha de tendência linear sugere um aumento geral no número de publicações ao longo do tempo, apesar das variações anuais.

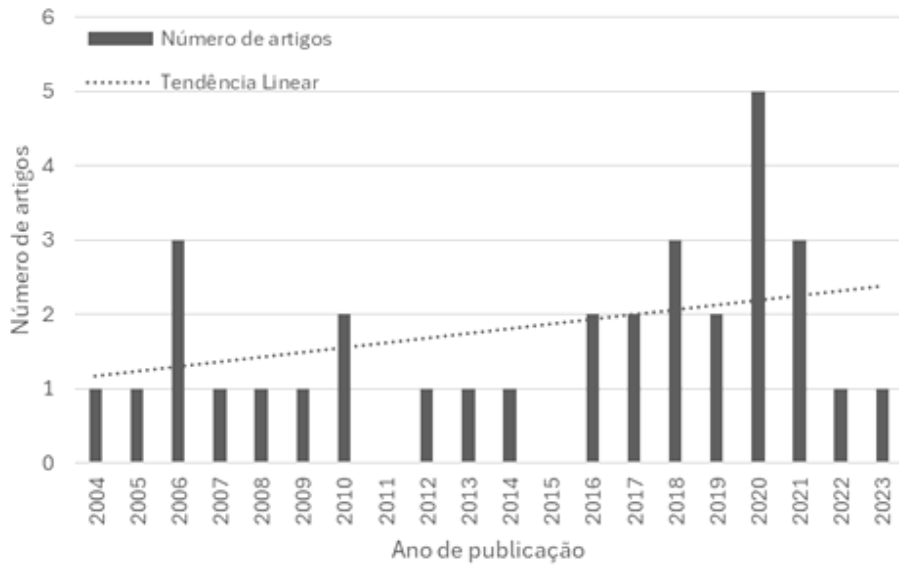

Gráfico 1. Distribuição dos artigos por ano de publicação com tendência linear

A variabilidade nas taxas de crescimento indica que, embora haja uma tendência geral de aumento, a produção de artigos não é constante.

Em nenhuma das bases de dados utilizadas foram encontrados estudos clínicos sobre o tema. Dessa forma, os artigos selecionados são em sua totalidade estudos pré-clínicos, com foco na exploração dos efeitos farmacológicos de diferentes frações das toxinas da *P. nigriventer* em modelos animais.

Por fim, visando facilitar a compreensão dos dados, todas as publicações analisadas foram caracterizadas de maneira sintética, abordando os seguintes aspectos de cada estudo: título, tipo de estudo, autor, ano, base de dados e periódico na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos estudos sobre toxinas de *Phoneutria nigriventer*

Autor (ano)	Toxina	Mecanismo	Resultados	Aplicação	Periódico	Base
Dos Santos (2006)[26]	Tx1	VDCC	Canal de Ca2+ tipo L em células GH3	Tumor hipofisário	J Radional Nucl Chem	PubMed
Trevisan (2010)[6]	Tx3-3/6	VDCC	↓ alodínia	Dor neuropática	Eur J Pain	CAPES
Carneiro (2010)[13]	Toxinas	Glutamato	Alteração liberação	SNC	Cell Mol Biol	PubMed
Dalmolin (2011)[11]	Tx3-3	VDCC	↓ dor neuropática	Dor crônica	PAIN	PubMed
Rigo (2013)[28]	Phα1β	Nocicepção	Analgesia	Dor oncológica	Cancer Sci	PubMed
Tonello (2014)[5]	Phα1β	Cav2.2/TRPA1	↑ efeito morfina	Dor	J Pain	CAPES
Emerich (2016)[24]	δ-Ctenitoxin	Opioide	Analgesia	Dor	Toxins	PubMed
Freitas (2017)[23]	PnPP-19	NO/cGMP	Antinocicepção	Dor	Nitric Oxide	Scopus
Silva (2018)[30]	CTK	Canais	Melhora EM	EM	TEDE	SciELO
Da Silva (2018)[22]	PnTx2-6	Na+/Ca2+	↑ glutamato	SNC	Toxicon	Scopus
Peigneur (2018)[27]	PnTx2-1	Na+	Modulação	SNC	Toxins	PubMed
Oliveira (2019)[12]	PnTx4	Na+	Analgesia	Dor inflamatória	JVATiTD	SciELO
Silva Jr (2020)[21]	Phα1β	CXCR4	↓ dor	Neuropatia Diabética	Pharm Rep	PubMed
Rapôso (2020)[16]	SF1/11	RhoA	↓ invasão	Glioma	Neuro-Oncol	CAPES
Dos Santos (2020)[25]	Veneno	Tumoral	↓ neoplasia	Câncer	Neuro-Oncol	CAPES
Dourado (2020)[15]	PnPa11/13	NMDA	Neuroproteção	Retina	JVATiTD	SciELO
Tonello (2020)[20]	Phα1β	TRPA1	Adjuvante	Dor pós-op	Toxicon	Scopus
Aoki (2021)[19]	Phα1β	Cav2.2	Sinergia	Dor câncer	JVATiTD	SciELO
Pedron (2021)[18]	Tx3-3	Neurotrans.	↓ fibromialgia	Dor crônica	Neuropeptides	Scopus
Joviano (2021)[14]	Recomb	Neuroprot.	Melhora	Dor Neurodeg.	Neuropeptides	Scopus
Dos Santos (2022)[17]	Frações	RhoA	↓ migração	Glioma	Neuro-Oncol	CAPES
Lyukmanova (2023)[29]	Phα1β	TRPA1	Interação	Dor	Toxins	PubMed

Fonte: Elaboração dos autores.

Discussão

As toxinas da aranha *P. nigriventer* demonstram amplo potencial terapêutico no tratamento da dor e de doenças neurológicas. As toxinas Phα1β, Tx3-2, Tx3-3, Tx3-4, Tx3-5, Tx3-6 e PnTx4(5), componentes do veneno dessa aranha, exibem uma notável capacidade de modular canais iônicos, especialmente os canais de cálcio voltagem-dependentes (VDCCs) e os canais de sódio, o que contribui para seus efeitos antinociceptivos e neuroprotetores[5,6,11,12].

A complexidade do veneno da *P. nigriventer* reside na diversidade de suas toxinas e seus mecanismos de ação. Enquanto algumas toxinas, como a Tx3-3 e Tx3-6, atuam em diferentes subtipos de VDCCs, outras, como a PnTx4(5), inibem canais de sódio[6,12]. Essa variedade de alvos moleculares confere ao veneno um amplo espectro de ação, com potencial para o desenvolvimento de terapias direcionadas para diferentes condições.

Além da modulação de canais iônicos, algumas toxinas, como a PnTx4(5) e a PnTx3-4, demonstram interação com o sistema glutamatérgico, modulando a liberação de glutamato e a atividade de receptores NMDA[13]. Esse mecanismo pode contribuir para seus efeitos analgésicos e neuroprotetores, como observado em modelos de doenças neurodegenerativas[14].

É notável também o potencial neuroprotetor demonstrado pelas toxinas da *P. nigriventer*. Estudos com PnPa11 e PnPa13, peptídeos derivados da PnTx4, revelaram efeitos protetores contra danos na retina

induzidos por luz azul, o que sugere uma possível aplicação no tratamento de doenças oculares como a degeneração macular[15]. Além disso, subfrações do veneno demonstraram inibir a migração de células de glioma, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de tumores cerebrais[16,17,18].

Tendo em vista o amplo espectro de atuação das diferentes toxinas, a discussão foi organizada em três eixos temáticos principais, com base nos resultados dos estudos analisados, sendo eles: modulação de canais iônicos e o controle da dor, neuroproteção e possíveis aplicações em doenças neurológicas e sistema glutamatérgico e suas implicações terapêuticas.

- Modulação de canais iônicos e o controle da dor

O veneno da *P. nigriventer* destaca-se por sua ação sobre os canais iônicos, especialmente os canais de cálcio voltagem-dependentes (VDCCs) e os canais de sódio, os quais desempenham papel crucial na excitabilidade neuronal e na transmissão de sinais de dor[11]. Diversos estudos pré-clínicos demonstraram a capacidade das toxinas do veneno em modular esses canais, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas estratégias para o controle da dor[5,6,11,12,19,20].

As toxinas Tx3-3 e Tx3-6, por exemplo, atuam como bloqueadores de VDCCs, exibindo diferentes graus de seletividade para os subtipos N, P/Q e R. Em um estudo com modelo animal de neuropatia induzida por paclitaxel, Trevisan et al. demonstraram que ambas as toxinas foram eficazes em reduzir a alodínia, um tipo de dor crônica caracterizada por hipersensibilidade a estímulos normalmente inócuos[6]. A Tx3-3, que atua preferencialmente nos subtipos P/Q e R, demonstrou maior potência analgésica em comparação com a Tx3-6, que atua principalmente no subtipo N[6]. Essa diferença pode ser explicada pela maior expressão dos canais P/Q e R em neurônios nociceptivos, as células nervosas responsáveis pela detecção e transmissão da dor[6].

Em um modelo de Pedron et al.[21], foi observado também o efeito de Tx3-3 como uma substância com perspectiva para o tratamento da dor e alívio de sintomas depressivos em pacientes com fibromialgia, pois, além do efeito em VDCCs, com a redução da alodínia e da hiperalgesia térmica (efeito similar quando comparado a medicamentos clássicos, como duloxetina e pregabalina), foi observado também um aumento nos níveis de dopamina e serotonina nos cérebros dos animais testados, possivelmente devido a um efeito da Tx3-3 na atividade do sistema glutamatérgico.[21] Esse efeito foi observado também em testes comportamentais, como o teste da natação forçada. Nele, os roedores tratados com Tx3-3 demonstraram comportamento similar ao daqueles que não apresentavam sintomas depressivos, o que demonstrou um efeito melhor do que todas as outras drogas usadas no grupo controle. Dessa forma, a Tx3-3, além de um ótimo candidato para estudos relacionados ao tratamento da dor, pode ser estudada como forma de alívio de sintomas depressivos em pacientes com fibromialgia.[21]

A Tx3-6, patenteada com o nome de Phα1β, demonstrou potencial para o controle da dor, atuando em sinergia com a morfina[5,19]. Tonello et al. observaram que a coadministração intratecal de Phα1β com morfina resultou em um efeito analgésico significativamente maior do que o esperado pela simples soma dos efeitos individuais dos fármacos[5]. Além disso, a toxina foi capaz de reduzir efeitos colaterais da morfina, como a constipação e a síndrome de abstinência[19]. Esses resultados sugerem que o Phα1β (Tx3-6) pode ser uma alternativa promissora para o tratamento da dor em pacientes que não respondem adequadamente aos opioides ou que apresentam efeitos colaterais intoleráveis.

Uma comparação pode ser feita com o primeiro peptídeo terapêutico usado em VDCCs: Prialt® (ziconotida) é uma versão sintética do peptídeo da conotoxina ω-MVIIA, efetivo contra dores pós-cirúrgicas, dor neuropática, dores crônicas resistentes a opioides e pacientes com câncer. O peptídeo Phα1β demonstrou, como a ziconotida, efeito nos VDCCs na subunidade Cav2.2, além de também ter um efeito de bloqueio no receptor TRPA1 (receptor de potencial transitório de anquirina 1), algo não expresso pela conotoxina ω-MVIIA. Estudos pré-clínicos de Tonello et al. e Rigo et al. demonstraram um maior potencial terapêutico do Phα1β devido ao fato de apresentar menos efeitos colaterais nos roedores estudados, sendo uma alternativa segura para o controle da dor quando usado sozinho e também com efeito adjuvante quando usado em conjunto com opioides, como a morfina, pois reduziu a tolerância a ela, a hiperalgesia causada pelo uso crônico de opioides e os sintomas de retirada induzidos pelo mesmo uso.[22,23]

Um segundo estudo comparativo também observou a diferença entre o tratamento com Phα1β, ziconotida e AMD-3100 (antagonista do receptor de quimiocina tipo 4 \- CXCR4) na dor envolvida em neuropatia diabética. No modelo em roedores de Da Silva Junior, pode-se inferir que o efeito inibitório da fração Phα1β em neuropatia diabética dolorosa pode envolver os VDCCs[24].

A PnTx4(5), por sua vez, exerce seu efeito antinociceptivo através da inibição dos canais de sódio Nav1.3 e Nav1.6, os quais são expressos em neurônios nociceptivos e desempenham papel importante na geração e propagação de sinais de dor[12]. Em um estudo com modelo animal de dor inflamatória induzida por carragenina e PGE2, Oliveira et al. demonstraram que a PnTx4(5) induziu antinocicepção em doses menores que dipirona, diclofenaco, indometacina e morfina[12].

Já a fração PnTx2-6 é responsável pela entrada de sódio nos sinaptossomas corticais, aumento da liberação de neurotransmissores como L-glutamato (L-glu) e acetilcolina, bem como alteração de algumas proteínas associadas à BHE, o que leva a inferir seu efeito tanto periférico como central[25]. Em contrapartida, o modelo recombinante PnPP-19 apresentou um efeito mais proeminente em modelos de dor periférica por meio de sua atuação no sistema nitrérgico através da sinalização pelas óxido nítrico sintases (NOS), sendo elas a eNOS (endotelial) e nNOS (neuronal). O efeito

do ácido nítrico como mediador da dor demonstra ser tanto positivo quanto negativo, dependendo de sua dose e, no caso da PnPP-19, com a ativação do sistema nitrérgico, há um aumento nos níveis de óxido nítrico e, com isso, um estímulo da guanilato ciclase solúvel (GCs), indução do aumento nos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que, por fim, levam à fosforilação e à ativação da proteína quinase G (PKG) e abertura dos canais de ATP sensíveis ao potássio. Isso leva ao aumento da permeabilidade na membrana celular e, por consequência, sua hiperpolarização, mecanismo de ação associado à estimulação da antinocicepção[26].

Por fim, a fração PnTx2-1 é considerada um modulador de canais de sódio (Nav). Essa fração compartilha 77% de sua identidade com as frações PnTx2-5 e PnTx2-6, que causam prurido, lacrimação, aumento de salivação, sudorese e agitação seguida de paralisia espástica dos membros. É uma das toxinas mais expressas do veneno. Isso indica uma ação importante no envenenamento de suas presas naturais. No entanto, em um estudo mais recente de Emerich et al., foi observado um efeito similar ao da ziconotida, porém em receptores canabinoides, fato que pode contribuir para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos de espectro mais amplo.[27,28]

Esses estudos pré-clínicos demonstram o potencial das toxinas da *P. nigriventer* como analgésicos, atuando através da modulação de diferentes canais iônicos. A diversidade de mecanismos de ação e a seletividade para os subtipos de canais iônicos são fatores chave para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

- Neuroproteção: Possíveis aplicações em doenças neurológicas

As toxinas da *P. nigriventer*, além de seus efeitos no controle da dor, também demonstram promissoras propriedades neuroprotetoras, com potencial para aplicação no tratamento de diversas doenças neurológicas, como doenças neurodegenerativas, gliomas e lesões na retina[12,14,15,16,17].

A capacidade do veneno da *P. nigriventer* de modular a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) desempenha um papel importante em seus efeitos neuroprotetores. Estudos pré-clínicos demonstraram que a permeabilidade da BHE induzida pelo veneno ocorre principalmente por um aumento no transporte endotelial, sem alterações significativas na expressão de junções tight e aderentes nos capilares[25]. Isso sugere que o veneno atua prioritariamente na via transcelular, facilitando o transporte de moléculas através das células endoteliais. A fração PnTx2-6, quando utilizada em sua forma purificada, demonstrou modular a expressão de proteínas na BHE, afetando canais iônicos dependentes de cálcio e sódio[25]. Essa capacidade de modular a BHE abre caminho para a investigação do potencial terapêutico das toxinas da *P. nigriventer* em diversas condições neurológicas.

- Efeitos neuroprotetores na retina

As toxinas da *P. nigriventer* demonstram potencial neuroprotetor na retina, com destaque para os peptídeos sintéticos PnPa11 e PnPa13, derivados da PnTx4, e para a toxina PnTx3-4[12,15].

Dourado et al. investigaram os efeitos dos peptídeos PnPa11 e PnPa13 em um modelo de dano retinal induzido por luz azul em ratos[15]. Os resultados mostraram que a injeção intravítrea desses peptídeos preveniu a degeneração dos fotorreceptores, preservou a estrutura da retina e reduziu a apoptose celular. A análise por microscopia eletrônica de transmissão (MET) revelou que os peptídeos protegeram as células da retina de lesões mitocondriais induzidas pelo estresse da luz azul. Além disso, os peptídeos modularam a expressão de subunidades de receptores NMDA, promovendo a sobrevivência neuronal e protegendo contra a neurodegeneração induzida pela luz azul.

Em outro estudo, Oliveira et al. afirmam que a PnTx3-4 reduziu a morte celular em camadas da retina em um modelo de lesão induzida por NMDA[12]. A toxina reduziu a excitotoxicidade do glutamato, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o estresse oxidativo, processos patofisiológicos envolvidos na lesão da retina.

Dourado et al. também observaram que os peptídeos PnPa11 e PnPa13 reduziram a angiogênese em um modelo de membrana corioalantóide (CAM), o que sugere um potencial para o tratamento da retinopatia diabética, a qual é caracterizada por disfunções microcirculatórias e angiogênese[15].

Os estudos de Dourado et al. e Oliveira et al. fornecem evidências robustas do potencial neuroprotetor das toxinas da *P. nigriventer* na retina[12,15]. A capacidade dessas toxinas de modular receptores NMDA, reduzir o estresse oxidativo e prevenir a apoptose celular abre caminho para o desenvolvimento de novas terapias para doenças oculares que atualmente não possuem cura.

Esses achados sugerem que as toxinas da *P. nigriventer* podem ter aplicações terapêuticas no tratamento de doenças da retina, como a retinopatia diabética e a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), que são caracterizadas pela perda progressiva de fotorreceptores[15].

- Potencial no tratamento de gliomas e adenomas pituitários

Outro campo promissor para a aplicação das toxinas da *P. nigriventer* é o tratamento de gliomas, tumores cerebrais malignos que se originam nas células gliais. Estudos recentes demonstraram que subfrações do veneno da aranha, SF1 e SF11, inibem a migração e invasão de células de glioblastoma humano in vitro[16,17].

Raposo et al. demonstraram que as subfrações SF1 e SF11 do veneno da *P. nigriventer* atuam através da via de sinalização RhoA-ROCK, a qual desempenha um papel crucial na migração e invasão celular[16]. A inibição dessa via pelas subfrações do veneno resultou na alteração do citoesqueleto de actina, na redução da adesão celular e, consequentemente, na inibição da migração e invasão das células de glioma.

Já Barreto et al. corroboraram os achados de Raposo et al., confirmando a inibição da migração de células de glioma pelas subfrações SF1 e SF11, especialmente a SF11[16,18]. Além disso, os pesquisadores observaram que a expressão da proteína ROCK, um componente central da via RhoA-ROCK, foi reduzida pelas subfrações do veneno. Essa descoberta reforça a hipótese de que a inibição da via RhoA-ROCK é um mecanismo-chave para o efeito antitumoral das subfrações do veneno da *P. nigriventer*.

Já nos casos de adenoma pituitário, a toxina Tx-1, pela sua grande afinidade aos VDCCs, especialmente aos canais do tipo L, expressos em correntes de cálcio exibidas em células de adenoma pituitário em ratos (células GH3), apresenta uma ação específica sobre esses canais. Ao ligar-se a esses canais de cálcio de forma específica, teoriza-se que, a partir do bloqueio do canal e da inibição do fluxo de cálcio, há uma indução à apoptose por meio de morte celular programada. No entanto, ainda deve ser elucidado se realmente existem efeitos antitumorais nesse mecanismo expresso pela Tx-1.[29]

Esses achados, em conjunto, sugerem que as subfrações do veneno da *P. nigriventer* podem ser utilizadas como base para o desenvolvimento de novas terapias para gliomas e adenomas pituitários, com potencial para inibir o crescimento tumoral e a invasão de células tumorais no tecido cerebral.

- Neuroproteção em doenças neurodegenerativas

Estudos pré-clínicos demonstraram que a PnTx4(5) reduziu a morte neuronal em modelos de doença de Huntington e doença de Alzheimer, o que reforça seu potencial como agente neuroprotetor[12]. Além disso, a versão recombinante da toxina Phα1β, CTK 01512-2, demonstrou, pela sua interação com VDCCs e TRPA1, típica da Phα1β, como demonstrado em Tonello et al., efeitos protetores em modelo animal de esclerose múltipla (EM)[20]. Ao comparar seus efeitos com os da ziconotida e do fingolimode (fármaco usado no tratamento da EM), observou-se uma prevenção marcante da hiperalgesia, da perda de peso corporal, da esplenomegalia e do comprometimento da coordenação motora e da memória espacial. Essa eficácia mostrou-se comparável à do uso de ziconotida e fingolimode, o que indica que o CTK 01512-2 melhora significativamente a resposta neuroinflamatória no modelo animal de EM em camundongos, como demonstrado na Figura 2[20,30].

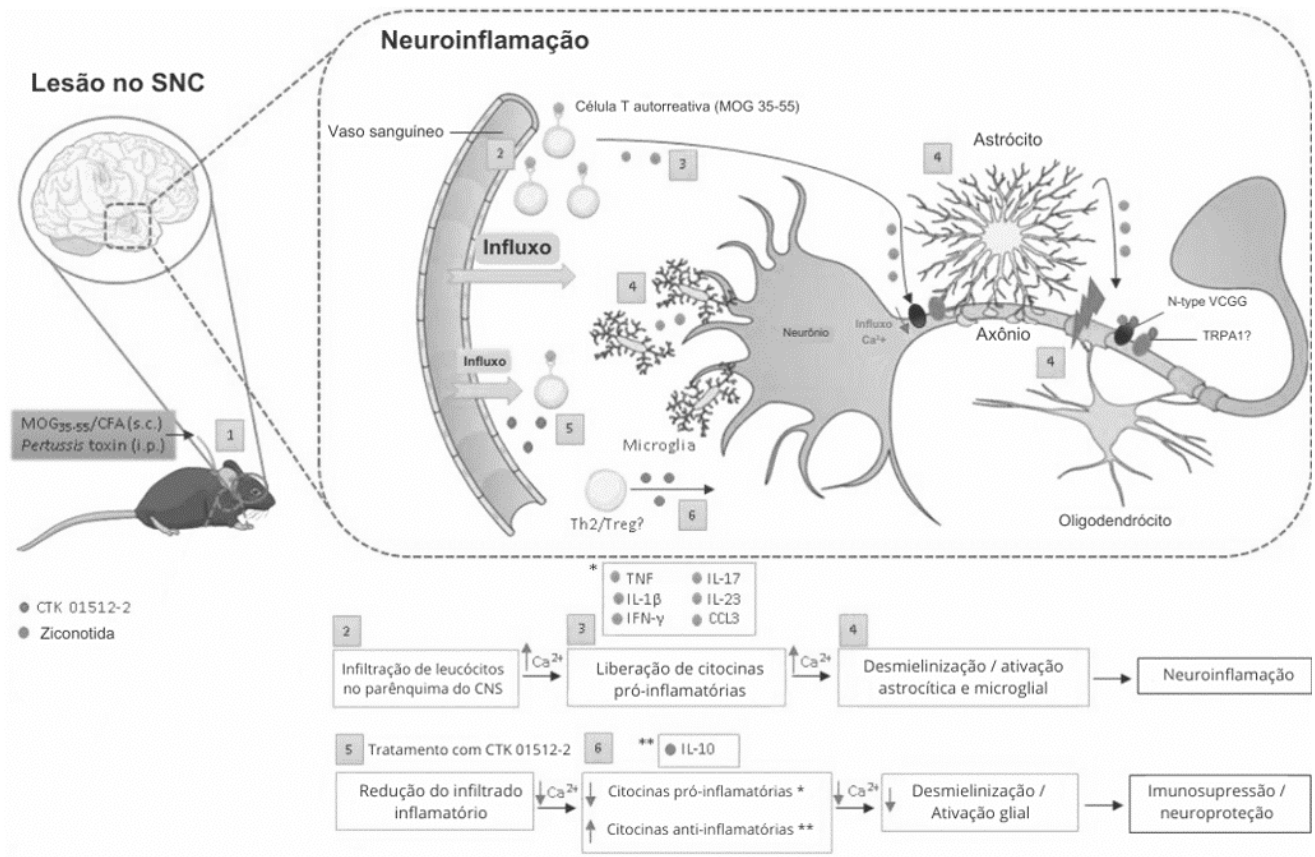

Figura 2. Esquematização da atuação da toxina CTK 01512-2 em modelo animal de EM

Já a fração Phα1β foi vista como efetiva na inibição de morte neuronal em um modelo de rato BACHD para doença de Huntington. O veneno causou uma neuromodulação local no estriado e córtex e isso levou a uma melhora em testes motores. Esse efeito pode estar relacionado à redução nos níveis de L-glutamato, medidos no fluido cerebrospinal. No entanto, não houve significativa recuperação muscular esquelética[14].

• Sistema glutamatérgico e implicações terapêuticas

As toxinas da *P. nigriventer*, além de seus efeitos em canais iônicos, demonstram possível interação com o sistema glutamatérgico, modulando a liberação de glutamato e a atividade de receptores NMDA, o que pode contribuir para seus efeitos analgésicos e neuroprotetores[12].

Carneiro et al. investigaram os efeitos de quatro toxinas da *P. nigriventer* (PNTx25A1, PNTx19C1, PNTx37C2 e PNTx19C2) na liberação de glutamato em sinaptossomas de cérebro de rato[13]. O estudo não encontrou efeitos significativos dessas toxinas na inibição da liberação de glutamato evocada por KCl. Análises das sequências de aminoácidos das toxinas revelaram similaridades com outras toxinas da família Tx3, que são conhecidas por inibir correntes de cálcio. No entanto, variações na estrutura química, como a substituição de aminoácidos hidrofóbicos por aminoácidos carregados polarizados, podem ter alterado a afinidade das toxinas pelos canais de cálcio, explicando a falta de efeito na liberação de glutamato.

Por outro lado, Oliveira et al. demonstraram que outras toxinas do veneno da *P. nigriventer* podem modular a liberação de glutamato e interagir com receptores NMDA[12]. Os autores observaram que a toxina PnTx4(5) reduziu os níveis de glutamato no líquido cefalorraquidiano de ratos com dor inflamatória, o que pode contribuir para seu efeito analgésico. Além disso, a PnTx4(5) reverteu os efeitos indutores de dor do NMDA, um agonista do receptor de glutamato, sugerindo que a toxina atua como um antagonista do receptor NMDA. Essa descoberta sugere novas possibilidades para o desenvolvimento de terapias para doenças neurológicas, nas quais o sistema glutamatérgico desempenha um papel crucial, como a dor crônica e as doenças neurodegenerativas.

Essa possível interação com o sistema glutamatérgico coloca as toxinas da *P. nigriventer* como potenciais candidatas para o desenvolvimento de novas terapias para condições que envolvem a desregulação da neurotransmissão glutamatérgica.

• Limitações

Esse trabalho concentrou-se na análise de estudos pré-clínicos, o que limita a extrapolação dos resultados para a prática clínica em humanos. Todos os estudos incluídos utilizaram modelos animais, portanto, a eficácia e segurança das toxinas da *P. nigriventer* em humanos ainda precisam ser investigadas em ensaios clínicos. Embora os estudos pré-clínicos demonstrem o potencial terapêutico dessas toxinas, existem lacunas no conhecimento que precisam ser exploradas em pesquisas futuras.

Essa escassez de estudos clínicos em humanos pode ser atribuída, em parte, às dificuldades inerentes à obtenção e produção das toxinas da *P. nigriventer*. A extração do veneno diretamente da aranha é um processo complexo e com baixo rendimento, o que dificulta a produção em larga escala para fins de pesquisa clínica[10]. Apesar de avanços na produção de toxinas recombinantes, como o CTK 01512-2, análogo da Phα1β (Tx3-6), a produção em larga escala ainda apresenta desafios[11].

Conclusões

A presente revisão integrativa revelou o potencial terapêutico promissor das toxinas da aranha *Phoneutria nigriventer*, especialmente no tratamento da dor e de doenças neurológicas. A análise dos estudos pré-clínicos demonstrou a capacidade dessas toxinas de modular canais iônicos, exercer efeitos neuroprotetores e interagir com o sistema glutamatérgico, abrindo um leque de possibilidades para o desenvolvimento de novas terapias para condições que atualmente apresentam opções limitadas de tratamento.

No entanto, a maioria dos estudos ainda se concentra na farmacologia básica, com poucos ensaios clínicos em humanos. Essa lacuna ressalta a necessidade de avançar para fases de pesquisa translacional, com o desenvolvimento de análogos sintéticos e a realização de ensaios clínicos rigorosos.

Referências

1. Farsky SHP, Antunes E, Mello SBV. Pro and antiinflammatory properties of toxins from animal venoms. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005;4(3):401-11. doi:10.2174/1568010054022150.

2. Saez NJ, Herzig V. Versatile spider venom peptides and their medical and agricultural applications. Toxicon. 2019;158:109-26. doi:10.1016/j.toxicon.2018.11.298.

3. Cordeiro FA, Amorim FG, Anjolette FAP, Arantes EC. Arachnids of medical importance in Brazil: main active compounds present in scorpion and spider venoms and tick saliva. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2015;21:24. doi:10.1186/s40409-015-0028-5.

4. Pennington MW, Czerwinski A, Norton RS. Peptide therapeutics from venom: current status and potential. Bioorg Med Chem. 2018;26(10):2738-58. doi:10.1016/j.bmc.2017.09.029.

5. Tonello R, Rigo F, Gewehr C, Trevisan G, Pereira EMR, Gomez MV, et al. Action of Phα1β, a peptide from the venom of the spider Phoneutria nigriventer, on the analgesic and adverse effects caused by morphine in mice. J Pain. 2014;15(6):619-31. doi:10.1016/j.jpain.2014.02.007.

6. Trevisan G, Rigo F, Rossato MF, Dalmolin G. Antiallodynic effect of Phoneutria nigriventer toxins Tx3.3 and Tx3.6 in the neuropathy induced by paclitaxel. Eur J Pain Suppl. 2010;4(S1):62. doi:10.1016/S1754-3207(10)70215-7.

7. Silva AO, Peigneur S, Diniz MRV, Tytgat J, Beirão PSL. Inhibitory effect of the recombinant Phoneutria nigriventer Tx1 toxin on voltage-gated sodium channels. Biochimie. 2012;94(12):2756-63. doi:10.1016/j.biochi.2012.08.016.

8. Rezende L, Cordeiro MN, Oliveira EB, Diniz CR. Isolation of neurotoxic peptides from the venom of the armed spider Phoneutria nigriventer. Toxicon. 1991;29(10):1225-33. doi:10.1016/0041-0101(91)90195-W.

9. De Figueiredo SG, De Lima ME, Cordeiro MN, Diniz CR, Patten D, Halliwell RF, et al. Purification and amino acid sequence of a highly insecticidal toxin from the venom of the Brazilian spider Phoneutria nigriventer which inhibits NMDA-evoked currents in rat hippocampal neurones. Toxicon. 2001;39(2-3):309-17. doi:10.1016/S0041-0101(00)00129-X.

10. Souza MTD, Silva MDD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? Einstein (Sao Paulo). 2010;8(1):102-6. doi:10.1590/S1679-45082010RW1134.

11. Dalmolin GD, Silva CR, Rigo FK, Gomes GM, Cordeiro MN, Richardson M, et al. Antinociceptive effect of Brazilian armed spider venom toxin Tx3-3 in animal models of neuropathic pain. Pain. 2011;152(10):2224-32. doi:10.1016/j.pain.2011.04.015.

12. Oliveira CFB, Alves DP, Emerich BL, Figueiredo SG, Cordeiro MN, Borges MH, et al. Antinociceptive effect of PnTx4(5-5), a peptide from Phoneutria nigriventer spider venom, in rat models and the involvement of glutamatergic system. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2019;25. doi:10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0022.

13. Carneiro DS, Vieira LB, Cordeiro MN, Richardson M, Castro-Junior CJ, Gomez MV, et al. Effects of new Phoneutria spider toxins on glutamate release and [Ca2+]i in rat cortical synaptosomes. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2010;56. doi:10.1170/139.

14. Joviano-Santos JV, Valadão PAC, Magalhães-Gomes MPS, Fernandes LF, Diniz DM, Machado TCG, et al. Protective effect of a spider recombinant toxin in a murine model of Huntington's disease. Neuropeptides. 2021;85:102111. doi:10.1016/j.npep.2020.102111.

15. Dourado LFN, Silva FR, Toledo CR, Silva CN, Santana CP, Costa BL, et al. Intravitreal injection of peptides PnPa11 and PnPa13, derivatives of Phoneutria nigriventer spider venom, prevents retinal damage. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2020;26. doi:10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0031.

16. Rapôso C, Barreto N, Caballero M, Bonfanti AP, De Mato FCP, Munhoz J, et al. Spider venom components decrease glioblastoma cell migration and invasion through RhoA-ROCK and Na+/K+-ATPase β2: potential molecular entities to treat invasive brain cancer. Neuro Oncol. 2020;22(Suppl 2). doi:10.1093/neuonc/noaa215.396.

17. Dos Santos NB, Silva M, Da Rocha-e-Silva TAA, Sutti R, Sciani JM, Veiga JCE, et al. Spider venom molecules impair human glioma cells migration: potential application in cancer therapy. Neuro Oncol. 2022;24(Suppl 7). doi:10.1093/neuonc/noac209.380.

18. Dos Santos NB, Da Silva MV, Munhoz JDL, Da Rocha-e-Silva TAA, Sutti R, Verinaud L, et al. Molecular characterization of human gliomas and identification of neoplasms responsible for new biopharmaceuticals obtained from animal venom: a translational approach. Neuro Oncol. 2020;22(Suppl 2). doi:10.1093/neuonc/noaa215.382.

19. Aoki CT, Moura RA, Ferreira LA, Mendes MG, Santos DC, Rezende MJ, et al. Isobolographic analysis reveals antinociceptive synergism between Phα1β recombinant toxin and morphine in a model of cancer pain in C57BL/6J mice. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2021;27. doi:10.1590/1678-9199-JVATITD-2021-0027.

20. Tonello R, Trevisan G, Luckemeyer D, Castro-Junior CJ, Gomez MV, Ferreira J. Phα1β, a dual blocker of TRPA1 and Cav2.2, as an adjuvant drug in opioid therapy for postoperative pain. Toxicon. 2020;188:80-8. doi:10.1016/j.toxicon.2020.10.007.

21. Pedron C, Antunes FTT, Rebelo IN, Campos MM, Correa AP, Klein CP, et al. Phoneutria nigriventer Tx3-3 peptide toxin reduces fibromyalgia symptoms in mice. Neuropeptides. 2021;85:102094. doi:10.1016/j.npep.2020.102094.

22. Rigo FK, Trevisan G, Rosa F, Dalmolin GD, Otuki MF, Cueto AP, et al. Spider peptide Phα1β induces analgesic effect in a model of cancer pain. Cancer Sci. 2013;104(9):1226-30. doi:10.1111/cas.12209.

23. Lyukmanova EN, Mironov PA, Kulbatskii DS, Shulepko MA, Paramonov AS, Chernaya EM, et al. Recombinant production, NMR solution structure, and membrane interaction of the Phα1β toxin, a TRPA1 modulator from the Brazilian armed spider Phoneutria nigriventer. Toxins (Basel). 2023;15(6):378. doi:10.3390/toxins15060378.

24. Da Silva Junior CA, Castro Junior CJ, Pereira EMR, Binda NS, Silva JF, Cordeiro MN, et al. The inhibitory effect of Phα1β toxin on diabetic neuropathic pain involves the CXCR4 chemokine receptor. Pharmacol Rep. 2020;72(1):47-54. doi:10.1007/s43440-019-00002-3.

25. Da Silva CN, Lomeo RS, Torres FS, Borges MH, Nascimento MC, Mesquita-Britto MHR, et al. PnTx2-6 (or δ-CNTX-Pn2a), a toxin from Phoneutria nigriventer spider venom, releases L-glutamate from rat brain synaptosomes involving Na+ and Ca2+ channels and changes protein expression at the blood-brain barrier. Toxicon. 2018;150:280-8. doi:10.1016/j.toxicon.2018.06.073.

26. Freitas ACN, Silva GC, Pacheco DF, Pimenta AMC, Lemos VS, Duarte IDG, et al. The synthetic peptide PnPP-19 induces peripheral antinociception via activation of NO/cGMP/KATP pathway: role of eNOS and nNOS. Nitric Oxide. 2017;64:31-8. doi:10.1016/j.niox.2017.01.004.

27. Emerich BL, Ferreira RCM, Cordeiro MN, Borges MH, Pimenta AMC, Figueiredo SG, et al. δ-Ctenitoxin-Pn1a, a peptide from Phoneutria nigriventer spider venom, shows antinociceptive effect involving opioid and cannabinoid systems in rats. Toxins (Basel). 2016;8(4):106. doi:10.3390/toxins8040106.

28. Peigneur S, Paiva ALB, Cordeiro MN, Borges MH, Diniz MRV, De Lima ME, et al. Phoneutria nigriventer spider toxin PnTx2-1 (δ-Ctenitoxin-Pn1a) is a modulator of sodium channel gating. Toxins (Basel). 2018;10(9):337. doi:10.3390/toxins10090337.

29. Dos Santos RG, Soares MA, Cruz JS, Mafra R, Lomeo R, Cordeir MN, et al. Tx1, from Phoneutria nigriventer spider venom, interacts with dihydropyridine sensitive-calcium channels in GH3 cells. J Radioanal Nucl Chem. 2006;269(3):585-9. doi:10.1007/s10967-006-0269-4.

30. Silva RBM. Modelo animal de esclerose múltipla: efeitos benéficos da CTK 01512-2, uma versão recombinante da toxina Phα1β isolada da aranha Phoneutria nigriventer [tese]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2018. Disponível em: https://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/7924/5/TES_RODRIGO_BRACCINI_MADEIRA_DA_SILVA_COMPLETO.pdf

Endereço para Correspondência:

Sandro Rostelato Ferreira
Av. Independência, nº210, bloco H
Sorocaba – SP, CEP: 18087-101
Brasil

E-mail: sandro.ferreira@docente.unip.br

Recebido em: 20/03/2026
Aceito em: 07/04/2026