

ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DA PLANTA *Blutaparon portulacoides* NO EFEITO EDEMATOGÊNICO INDUZIDO PELO VENENO DE *Bothrops jararacussu*.

Pereira, I.C.¹, Barbosa, A.M.¹, Salvador, M. J.², Zamuner, S.R.¹

¹Universidade do Vale do Paraíba/ Lab. de Inflamação, isabellecp@ig.com.br; anabar@univap.br, szamuner@univap.br

²Universidade de Campinas/ Departamento de Farmácia, mjsalvador1531@yahoo.com.br

Resumo - O presente trabalho mostra a atividade antiinflamatória do extrato bruto etanólico da planta *Blutaparon portulacoides*. Foi realizado o teste de edema de pata de camundongo induzido pelo veneno total de *Bothrops jararacussu* para avaliação da atividade. O veneno foi administrado na dose de 10 µg/pata em volume constante de 50 µL, injetado na pata direita, a pata contralateral recebeu igual volume de solução salina (grupo controle). O edema foi avaliado com auxílio de um Pletismógrafo. As análises evidenciaram atividade antiinflamatória no grupo que recebeu tratamento com o extrato da planta *Blutaparon portulacoides* reduzindo o efeito edematogênico.

Palavras-chave: *Blutaparon portulacoides*, *Bothrops jararacussu*, edema.

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas

Introdução

As substâncias naturais, produzidas pelas espécies vegetais, têm atraído pesquisadores de diversas áreas. Os produtos que mais se destacam são aqueles derivados do chamado “metabolismo secundário” vegetal, por sua importância terapêutica ou por sua toxicidade (MANCINE, 1996; YAMADA, 1998; SIMÕES et al., 2004). Plantas têm sido usadas por humanos contra numerosas doenças causadas por diferentes agentes patológicos. Estudos farmacológicos tem demonstrado que os extratos e frações de algumas plantas usadas na medicina tradicional possuem efeitos antiinflamatórios, antivirais e propriedades antiofídicas (MARTZ, 1992; MORS et al., 2000), constituindo uma alternativa para o tratamento de acidentes ofídicos. Os acidentes causados por serpentes peçonhentas constituem ainda, um grave problema de Saúde Pública em regiões tropicais do mundo, dadas a incidência, a gravidade e as seqüelas deixadas nos acidentados. Na América Latina, a maioria dos acidentes ofídicos são causados por serpentes do gênero *Bothrops* (CARDOSO, 1985; GUTIÉRREZ, 1995).

Venenos de serpentes são misturas complexas de proteínas, enzimas proteolíticas e outras substâncias. A inflamação local é uma consequência comum nos envenenamentos causados pelas serpentes botrópicas (BARBOSA et al., 2003; ZAMUNER et al., 2004; MAIORANO

et al., 2005). A serpente *Bothrops jararacussu* é conhecida popularmente como “jararacussu”. Ocorre no Brasil, Paraguai, Bolívia e norte da Argentina (MELGAREJO, 2003). O envenenamento causado por esta serpente tem grande mortalidade quando comparada com outras serpentes do mesmo gênero e com *Crotalus durissus terrificus* (MILANI JUNIOR et al., 1997). Este veneno é capaz de induzir atividade edematogênica e hemorrágica (MAIORANO et al., 2005; BARBOSA et al., 2008). Atualmente o tratamento utilizado no acidente causado por serpentes peçonhentas é a soroterapia. Esse tratamento é eficaz em tratar efeitos sistêmicos, porém é ineficaz em neutralizar os efeitos locais. Por este motivo pesquisadores vem buscando cada vez mais alternativas para minimizar os efeitos toxicos locais induzidos pelo veneno ofídico.

O objetivo dessa pesquisa foi investigar a ação antiinflamatória da planta *Blutaparon portulacoides* a fim de neutralizar o efeito edematogênico induzido pelo veneno da serpente *Bothrops jararacussu*.

Materiais e Métodos

Animais: Foram utilizados camundongos *Swiss* machos, (20 a 25 g), provenientes do biotério da Anilab, Paulínia, SP. Os animais foram pré-tratados com antiparasitários e mantidos com água

e alimentação *ad libitum*, mantidos em sala com temperatura e umidade constante (24°C – 60%), com ciclo claro – escuro (12/12 horas).

Protocolo de Ética: A condução científica desta pesquisa seguiu as normas e registros do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e foi realizada somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVAP sob número A117/CEP/2007.

Obtenção dos extratos: os extratos das plantas usadas no experimento foram preparados (p/v) em solução estéril de NaCl 0,9% no momento do uso.

Protocolo de Eutanásia: Os animais foram anestesiados com 10 mg/Kg de Xilazina (Virbaxyl 2% injetável; 0,1 mg/Kg i.p.) + 100 mg/Kg de Ketamina (Dopolen injetável; 1 mL/Kg i.p.). Em seguida, sob o efeito do anestésico, foi administrado over dose de Cloreto de Potássio a 10% (intracardiaco) (FLECKNELL, 2000).

Avaliação do Edema de pata: O veneno total de *Bothrops jararacussu* foi preparado na dose de 10 µg/pata em volume constante de 50 µL, o qual foi injetado na pata direita, a pata contralateral recebeu igual volume de solução salina (grupo controle). O extrato da planta nas diferentes concentrações (100, 250 e 500 mg/Kg) foi administrado via intra peritoneal 1 hora antes da injeção do veneno. O edema foi avaliado com auxílio de um Pletismógrafo (Plethysmometer Ugo Basile, Itália), através do aumento do volume podal de ambas as patas medidas nos seguintes intervalos de tempos (0, 0,5, 1, 2, 4 e 6 horas) após a injeção do veneno e o aumento percentual das patas foram calculados através da expressão:

$$E (\%) = \frac{(V_f - V_i)}{V_i} \times 100$$

onde:

E(%) = aumento percentual do volume da pata

Vi = volume inicial

Vf = volume final

Todos os grupos experimentais foram sacrificados após 6 horas da injeção de veneno de acordo com o protocolo de eutanásia acima citado.

Análise estatística: Os resultados foram expressos como média ± erro padrão (E.P.M.). Foi empregada a análise de variância (ANOVA) seguida por comparações múltiplas pelo método de Tukey. A homocedasticidade de todas as amostras foi verificada previamente. O nível de significância adotado será de 0,05 (p≤0,05).

Resultados

A Figura 1 mostra o efeito antiinflamatório do extrato da planta *Blutaparon portulacoides* em três diferentes concentrações (100, 250 e 500 mg/Kg) frente a atividade edematogênica induzida pelo veneno de *Bothrops jararacussu*. O extrato se mostrou eficaz em reduzir o efeito edematogênico na concentração de 500 mg/kg. O efeito antiinflamatório foi observado 4 horas após a aplicação do veneno.

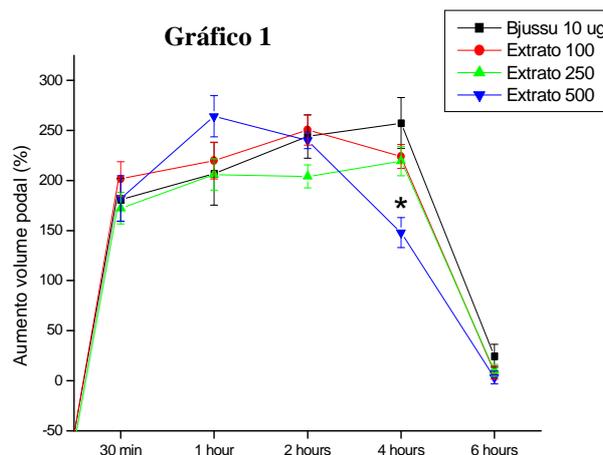


Figura 1: Decurso temporal da resposta edematogênica em pata de camundongos induzida por diferentes concentrações do extrato etanólico da planta. O edema foi avaliado por pletismografia após a injeção do veneno (10 µg/pata) e expresso como aumento percentual do volume em relação à pata controle. Os dados representam a média ± E.P.M. (n=5).

Discussão

Extratos de plantas constituem uma rica fonte de novos compostos com diversas atividades farmacológicas. Pesquisas em busca de alternativas para amenizar quadros desencadeados por acidentes ofídicos vêm crescendo mundialmente, principalmente através do uso de plantas medicinais. As plantas medicinais são fontes de muitos compostos farmacologicamente ativos como cumarinas, flavonóides, taninos, terpenos e em regiões mais isoladas representam uma das únicas opções utilizadas para neutralizar ou minimizar o quadro agudo, resultante da ação de uma gama de toxinas presentes nos venenos botrópicos (SANTOS, 2002).

Um grande número plantas naturais são descritas como tendo excelente valor medicinal, e são usadas para o tratamento de diversas doenças. Na medicina popular, as várias drogas

indígenas são usadas de forma única ou combinada para tratar diferentes situações de inflamações e artrites, com sucesso considerável. (ABAD et al., 1996).

O emprego da tecnologia farmacêutica proporcionou a difusão dos medicamentos industrializados como recurso terapêutico predominante, mas de alto custo. Portanto, as condições socio-econômicas vigentes, principalmente nos países do terceiro mundo, levam a população mais carente a buscar alternativas terapêuticas mais eficientes e de baixo custo e relativamente seguras, como, por exemplo, o uso de plantas medicinais. (OLIVEIRA et al., 2005).

No presente estudo foi avaliado a ação antiinflamatória da planta *Blutaparon portulacoides* sobre o edema causado pelo veneno total da serpente *Bothrops jararacussu*. A curva temporal do edema induzido pelo veneno total da serpente, demonstra que o extrato (500 mg/Kg) da planta *Blutaparon portulacoides* apresentou efeito antiinflamatório mais eficaz. O efeito edematogênico do grupo tratado com *Blutaparon portulacoides* foi reduzido a partir de 4 horas após a injeção do veneno, comparado com o que recebeu somente veneno. Este resultado é semelhante ao encontrado por Ticli et al., (2005), em sua pesquisa utilizando o mesmo modelo experimental, mesmo veneno e com extrato vegetal *Cordia verbenacia*.

Conclusão

O extrato da planta *Blutaparon portulacóides* apresentou atividade antiinflamatória, na redução do efeito edematogênico em pata de camundongo, induzido pelo veneno total da serpente *Bothrops jararacussu*. Sugerindo que essa planta pode ser uma possível alternativa no tratamento de acidentes por serpentes botrópicas.

Referências

- ABAD, M.J. et al., Antiinflammatory activity of some medicinal plant extracts from Venezuela. **Journal of Ethnopharmacology**, **55**: 63-68, 1996.
- BARBOSA, A.M., AMARAL, R.O., TEIXEIRA, C.F.P., HYSLOP, S., and COGO, J.C. Pharmacological characterization of mouse hind paw oedema induced by *Bothrops insularis* (jararaca ilhoa) snake venom, **Toxicon**. V. 42, p. 515–523, 2003.
- BARBOSA, A.M., VILLAVERDE, A.B., SOUSA, L.G., RIBEIRO, W., COGO J.C., ZAMUNER, S.R. Effect of low power laser therapy in the inflammatory response induced by *Bothrops jararacussu* snake venom. **Toxicon**. V. 51, p. 1236–1244, 2008.
- CARDOSO, J.L.C. Snake bites at Hospital Vital Brazil – a study of 2908 cases. **Rev. Toxicon** V.23, p.558-562, 1985.
- FLECKNELL, P. Animal Anaesthesia, 2^a ed. Ed. Academic Press, 2000.
- GUTIÉRREZ, J.M. Clinical toxicology of snakebite in Central América. In: Méier, J., White, J. (Eds.). Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons. CRC Press, Boca Raton, p. 645-665, 1995.
- MAIORANO, V. A., MARCUSSI, S., DAHER, M.A. F., OLIVEIRA, C.Z., COUTO, L. B., GOMES, O. A., FRANÇA, S. C., SOARES, A.M., PEREIRA, P.S. Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*. **Journal of Ethnopharmacology** V. 102, p. 364–370, 2005.
- MANCINE, B. Obtenção de princípios ativos vegetais. **Revista Racine**, **0**: 54-55, 1996.
- MARTZ, W. Plants with a reputation against snakebite. **Rev. Toxicon** V.30, p.1131-1142, 1992.
- MELGAREJO, A. R. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: CARDOSO, J. C. L.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE, C. M. S.; HADDAD JÚNIOR, V. **Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, p. 33-61, 2003.
- MILANI Jr, R., JORGE, M.T., DE CAMPOS, F.P., MARTINS, F.P., BOUSSO, A., CARDOSO, J.L., RIBEIRO, L.A., FAN, H.W., FrancAa, F.O., SanoMARTINS, I.S., CARDOSO, D., IDE FERNANDEZ, C., FERNANDES, J.C., ALDRED, V.L., SANDOVAL, M.P., PUORTO, G., THEAKSTON, R.D., WARRELL, D.A. Snake bites by the jararacussu (*Bothrops jararacussu*): clinicopathological studies of 29 proven cases in: São Paulo State. **Q. J. Med.** V. 90, p.323±334, 97.
- MORS, W.B., Nascimento, M.C., Pereira, B.M., Pereira, N.A.,. Plant natural products active against snake-bite – the molecular approach. **Rev. Phytochemical** V.55, p. 627-642, 2000.
- OLIVEIRA, R. B. et al, **Revista Eletrônica de Farmácia** Suplemento V. 2 (2), 137-139, ISSN 1808-0804, 2005.

- SANTOS, R.I. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. 4ª.ed. In: SIMÕES C.M.O, et. al., (Org.) **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Porto Alegre; Florianópolis: Ed. UFRGS; UFSC, p. 333 – 364, 2002.
- SIMÕES, C.M.O; GUERRA, M.P...[et al.]. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5ª ed. rev. ampl., primeira reimpressão – Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFSC, 1102p, 2004.
- TICLI, F.K., HAGE, L.I. S., CAMBRAIA, R.S.C., PEREIRA, P.S., MAGRO, Â.J., FONTES, M. R. M., STÁBELI, R.G., GIGLIO, J.R., FRANÇA, S.C., SOARES, A.M., SAMPAIO, S.V. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. *Toxicon*. V. 46, p. 318-327, 2005.
- ZAMUNER, S.R., CRUZ-HOFLING, M.A., CORRADO, A.P., HYSLOP, S., RODRIGUES-SIMIONI, L. Comparison of the neurotoxic and myotoxic effects of Brazilian *Bothrops* venoms and their neutralization by commercial antivenom. *Toxicon*. V. 44, p. 259-271, 2004.
- YAMADA, C.S.B. Fitoterapia, sua história e importância. *Rev. Racine*, 0: 50-51, 1998.