

PLANTAS ANTIOFÍDICAS: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA ERA DA PROSPECÇÃO

Betsy Dantas de Medeiros (1); Anderson dos Santos Ramos (2)

(1) Universidade Estadual da Paraíba, betsydantas@gmail.com; (2) Universidade Estadual da Paraíba, andersongemios@gmail.com.

Resumo: Os acidentes ofídicos representam um grave problema de saúde pública em diversas regiões do mundo, principalmente em países de zona tropical, como o Brasil. O envenenamento ofídico gera múltiplos efeitos locais e sistêmicos, que se caracterizam por dor, edema, necrose tecidual, hemorragias e coagulopatias. O soro antiofídico é o antiveneno convencional utilizado, o qual neutraliza eficientemente os efeitos sistêmicos, porém não os efeitos locais. Dessa forma, há uma necessidade de se procurar alternativas complementares a soroterapia. A flora brasileira possui uma vasta quantidade de espécies vegetais consideradas antiofídicas que vem sendo testadas experimentalmente através da obtenção de seus extratos. O presente trabalho objetivou realizar uma revisão da literatura acerca dos potenciais antiofídicos de extratos de diferentes espécies vegetais. Foi observada a inibição de vários efeitos desencadeados pelos venenos das serpentes estudadas. Os extratos obtidos das plantas mostraram atividades de neutralização da atividade hemolítica, coagulante, hemorrágica, proteolítica, miotóxica, fosfolipásica e edematogênica de peçonhas de diferentes espécies.

Palavras-chave:

Plantas antiofídicas; Extratos vegetais; Potencial antiofídico.

INTRODUÇÃO

No Brasil, há 392 espécies de serpentes, sendo 55 espécies peçonhentas, divididas em duas famílias: Viperidae, a qual inclui os gêneros *Crotalus*, *Bothrops* e *Lachesis*, e Elapidae, que compreende o gênero *Micrurus* (COSTA, 2015; BRASIL, 2009).

Cerca de 20.000 acidentes por serpentes peçonhentas ocorrem anualmente no Brasil (SARAIVA et al, 2012). O maior número de casos notificados, 90%, é de serpentes do gênero *Bothrops*, 7% do gênero *Crotalus*, e 3% por *Lachesis* e *Micrurus* (BRASIL, 2009).

A constituição dos venenos ofídicos é bastante complexa, envolvendo toxinas que possuem uma gama de atividades biológicas. As ações mais recorrentes induzidas pelos venenos são proteolítica, coagulante, hemorrágica, neurotóxica, miotóxica e nefrotóxica (MARQUES JUNIOR, 2014).

Depois da inoculação do veneno, efeitos sistêmicos e/ou locais são observados, dependendo do gênero. Os efeitos sistêmicos são caracterizados por serem coagulantes, neurotóxicos e

cardíacos, atingindo tecidos e órgãos à distância. Já os efeitos locais se restringem a região da picada, tendo como sintomas dor, edema e bolhas, bem como a necrose tecidual local (DE CARVALHO et al, 2004), um dos mais preocupantes sintomas, visto a ineficiência na neutralização local das toxinas por meio da soroterapia.

O tratamento indicado em caso de envenenamento por serpentes é a administração intravenosa do soro hiperimunizado (soroterapia), criado em 1897 por Vital Brazil, a partir de seus estudos com os acidentes ofídicos. O soro é produzido em equinos, que são imunizados pela administração de diversas doses do veneno e, quando atinge determinada quantidade de anticorpos, o sangue é colhido, e o soro é retirado (VILAR et al., 2005; GUTIÉRREZ, 2009; MARQUES JUNIOR, 2014).

Apesar de reverter com eficiência os efeitos sistêmicos causados pelas toxinas do veneno, a soroterapia é menos eficaz quando se trata dos efeitos locais (DA SILVA et al., 2007a; SEGURA et al, 2010). Nessa perspectiva, é importante a pesquisa de novos métodos de tratamento que possam ser complementares a atual terapia para neutralização dos efeitos causados pelas peçonhas de serpentes, a fim de reduzir os danos causados por tais toxinas, principalmente, no que tange a destruição tecidual local.

Uma variedade de espécies vegetais vem sendo avaliadas por sua propriedade antiofídica (OLIVEIRA et al., 2005; LOMONTE et al., 2009), havendo um avanço expressivo nos estudos, não só no intuito de citar usos populares das plantas, mas com o objetivo de validar cientificamente esses efeitos inibitórios das ações desencadeadas pelo veneno, através de experimentos controlados.

O Brasil, detentor de uma imensa biodiversidade, possui diversas plantas que são usadas tradicionalmente em casos de envenenamento por serpentes pela população, principalmente em regiões onde é difícil o acesso ao tratamento convencional (DE MOURA et al., 2015). Por serem ricas em compostos bioativos, algumas espécies podem inibir efeitos tóxicos de venenos ofídicos (MORS et al, 2000).

Nesse contexto, visando aprimorar e fornecer dados importantes para futuras pesquisas, o presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática da literatura levantando dados acerca do potencial antiofídico de diferentes espécies vegetais.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura nas bases SciELO, NCBI e SCIENCE DIRECT, no período de Março a Maio de 2018, onde foram considerados artigos, dissertações e teses publicados entre os anos de 2008 a 2018, nos idiomas inglês e português, e que abordassem testes acerca do potencial antiofídico de extratos vegetais.

Um conjunto de descritores foi utilizado para o resgate dos artigos relacionados ao tema. Os termos incluídos foram: *vegetal extracts*, *antiophidic porperties* e *antiophidic plants*, para encontrar artigos relacionados. Assim, foram recuperados artigos, referentes tanto a usos de plantas pela população quanto a resultados experimentais que confirmam a propriedade de determinado extrato.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Muitas plantas são recomendadas na medicina popular como antiofídicas, mas poucos são os estudos biológicos realizados para investigar a eficácia dessas plantas em neutralizar as ações dos venenos de serpentes (VILAR et al., 2005). Porém, atualmente, têm sido testados extratos e seus compostos isolados, para avaliação de suas capacidades de neutralização frente às atividades biológicas induzidas pelos venenos de serpentes (SOARES et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2005).

As atividades hemolítica, hemorrágica, coagulante e proteolítica do veneno de *Lachesis muta* foram neutralizadas através do extrato aquoso da raiz da *Mondevilla velutina* (Apocynaceae), em um estudo realizado por De Paula (2009). O mesmo grupo avaliou os efeitos neutralizantes das espécies vegetais *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae), *Jatropha ellyptica* (Euphorbiaceae) e *Stryphnodendron barbatiman* (Fabaceae), confirmando também suas propriedades antiofídicas.

Oliveira (2011) avaliou a capacidade de neutralização do veneno de *Bothrops jararaca* pelo extrato vegetal de *Clusia fluminensis* (Guttiferae) frente a atividades proteolítica, hemolítica, coagulante e hemorrágica, encontrando resultados promissores para a maioria das atividades.

A casca de *Connarus favosus* (Connaraceae) foi eficaz no bloqueio das atividades hemorrágica, coagulante, fosfolipásica e

edematogênica induzidas pelo veneno de *Bothrops atrox* (MOURA et al., 2013), e na inibição da atividade hemorrágica do veneno de *B. jararaca* (MOURA et al., 2015). O extrato de *Plathymania reticulata* (Fabaceae) apresentou efeito neutralizante eficiente frente as atividades fosfolipásica, pró-coagulante do veneno de *B. atrox* (MOURA et al., 2016).

Diogo et al. (2009) verificaram a inibição da atividade proteolítica da peçonha de *Crotalus durissus terrificus* pelo extrato de *Eclipta alba* (Asteraceae). Enquanto que Vale et al. (2008) encontraram uma neutralização total da atividade hemorrágica induzida por *Bothrops alternatus* e *B. moojeni* pelo extrato de *Schizolobium parahyba* (Fabaceae).

O extrato aquoso de *Anacardium humile* (Anacardiaceae) possui propriedades antiofídicas, mostrando inibição da formação de edema, hemorragia e formação de coágulos (COSTA, 2010).

Pereira et al. (2008) observaram que o extrato de *Blutaparon portulacoides* (Amaranthaceae) apresentou atividade anti-inflamatória, sendo eficaz em reduzir o efeito edematogênico induzido pelo veneno de *Bothrops jararacussu*. Fernandes et al. (2011) também encontraram bloqueio de atividades deste veneno pelo extrato aquoso de *Serjania erecta* (Sapindaceae).

Tabela 1. Plantas citadas na literatura por seu potencial antiofídico.

ESPÉCIE/FAMÍLIA	NOMES POPULARES	ATIVIDADES INIBIDAS	SERPENTE	REFERÊNCIAS
<i>Mandevilla velutina</i> (Apocynaceae)	Jalapa-rósea; rosa do campo	hemolítica, hemorrágica, coagulante e proteolítica	<i>Lachesis muta</i>	DE PAULA et al. (2009)
<i>Casearia sylvestris</i> (Flacourtiaceae)	guaçatonga	Hemolítica, proteolítica	<i>Lachesis muta</i>	DE PAULA et al. (2009)

<i>Jatropha ellyptica</i> (Euphorbiaceae)	Jalapão; raiz de cobra; purga de lagarto	Hemolítica, hemorrágica	<i>Lachesis muta</i>	DE PAULA et al. (2009)
<i>Stryphnodendron barbatiman</i>	Barbatimão; ubatima; barba-de-timão	hemorrágica, coagulante, hemolítica e proteolítica	<i>Lachesis muta</i>	DE PAULA et al. (2009)
<i>Clusia fluminensis</i> (Guttiferae)	Abaneiro; mangue-bravo; mangue-da-praia	proteolítica, hemolítica, coagulante e hemorrágica	<i>Bothrops jararaca</i>	OLIVEIRA (2011)
<i>Connarus favosus</i> (Connaraceae)	-	hemorrágica, coagulante, fosfolipásica, edematogênica e hemorrágica	<i>B. atrox</i> , <i>B. jararaca</i>	MOURA et al., 2013; 2015
<i>Plathymenia reticulata</i> (Fabaceae)	vinhático	fosfolipásica, pró-coagulante	<i>B. atrox</i>	MOURA et al., 2016.
<i>Eclipta alba</i> (Asteraceae)	erva-cidreira; agrião do brejo	proteolítica	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	DIOGO et al. (2009)
<i>Schizolobium parahyba</i> (Fabaceae)	guapuruvu	hemorrágica	<i>B. alternatus</i> e <i>B. moojeni</i>	VALE et al. (2008)

<i>Anacardium humile</i> (Anacardiaceae)	cajuzinho-do-cerrado, cajudo-cerrado	letalidade, miotoxicidade, e hemorragia	<i>Bothrops sp.</i> , <i>Crotalus sp</i>	COSTA (2010)
<i>Blutaparon portulacoides</i> (Amaranthaceae)	Capotiraguá	inflamatória, edematogênica	<i>Bothrops jararacussu</i>	PEREIRA et al. (2008)
<i>Serjania erecta</i> (Sapindaceae)	Cinco-Folhas, Timbó-bravo	fosfolipásica, fibrinogenolítica, miotóxica e hemorrágica	<i>Bothrops jararacussu</i>	FERNANDES et al. (2011)

A flora brasileira é uma das fontes mais ricas de compostos com potencial farmacológico do mundo devido à sua biodiversidade e conhecimentos da medicina popular (DE FÁTIMA et al, 2002). Do conhecimento popular, surgem os estudos, trazendo evidências da veracidade das informações. Segundo Soares et al. (2004), um grande número de extratos vem sendo testados e vêm demonstrando atividades antiofídicas.

É importante avaliar experimentalmente essas atividades, visto a necessidade de se desenvolver novas terapias complementares à soroterapia. A neutralização das atividades desencadeadas pela peçonha ofídica pelos extratos vegetais é de suma importância médica. Esses resultados observados poderão servir de base para o aprofundamento dos estudos acerca dessas propriedades, visando à produção de novos fitoterápicos para melhorar a terapêutica dos envenenamentos ofídicos.

CONCLUSÃO

Em suma, as terapias alternativas que visam neutralizar os efeitos destrutivos dos venenos ofídicos apresentam-se como um pilar na medicina moderna, principalmente aquelas pautadas na utilização de biomoléculas vegetais, uma vez que estas apresentam uma gama de componentes biológicos aplicáveis na neutralização das toxinas do veneno, além de efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e antimicrobianos, que são de suma importância na resposta frente ao dano tecidual local.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2009.

COSTA, H.C; BÉRNILS, R.S. Répteis brasileiros: Lista de espécies. **Herpetologia Brasileira** v. 4, n. 3, 2015.

COSTA, Tássia Rafaella. **Avaliação da atividade antiofídica do extrato vegetal de Anacardium humile: Isolamento e caracterização fitoquímica do ácido gálico com potencial antimiotóxico**. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

DA SILVA, NMV; ARRUDA, EZ; MURAKAMI, YLB; MORAES, RAM.; EL-KIK, CZ; TOMAZ, MA; FERNANDES, FFA; OLIVEIRA, CZ; SOARES, AM; GIGLIO, JR; MELO, PA. Evaluation of three Brazilian antivenom ability to antagonize myonecrosis and hemorrhage induced by Bothrops snake venoms in a mouse model. **Toxicon** 50(2): 196-205, 2007.

DE CARVALHO, Celso Morato; VILAR, Jeane Carvalho; FURTADO, Maria de Fátima Domingues. Epidemiologia dos acidentes ofídicos em Sergipe (1999-2002). 2004.

DE LIMA ME, PIMENTA AM, MARTIN-EUCLAIRTE MF, ZINGALI RB, ROCHAT H, editors. Belo Horizonte: Editora UFMG; pp. 393–421.

DE PAULA, RC. (2009) Efeito de extratos vegetais sobre atividades biológicas do veneno da serpente Lachesis muta. Niterói: UFF, 77p. **Dissertação** (Mestrado em Neuroimunologia) – Universidade Federal Fluminense.

DIOGO, L. C. et al. Inhibition of snake venom fosfolipases A₂ by plant extracts from *Eclipta alba* (L.) Hassk genetically modified by *Agrobacterium rhizogenes*. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.** v.104, p. 293-299, 2009.

FATIMA, Naheed et al. Quinovic acid glycosides from Mitragyna stipulosa-first examples of natural inhibitors of snake venom phosphodiesterase I. **Natural product letters**, v. 16, n. 6, p. 389-393, 2002.

FERNANDES, R. S.; COSTA, T. R.; MARCUSSI, S.; BERNARDES, C. P.; MENALDO, D. L.; RODRIGUÉZ, G. I.; PEREIRA, P. S.; SOARES, A. M. Neutralization of pharmacological and toxic activities of *Bothrops jararacussu* snake venom and isolated myotoxins by *Serjania erecta* methanolic extract and its fractions. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 17, n. 1, p. 85-93, 2011.

GUTIÉRREZ JM, LEÓN G. (2009) Snake antivenoms. Technological, clinical and public health issues In: Animal Toxins: State of the Art Perspectives in Health and Biotechnology.

LOMONTE, B; LEÓN, G; ANGULO, Y; RUCAVADO, A; NÚÑEZ, V. (2009) Neutralization of Bothrops asper venom by antibodies, natural products and synthetic drugs:

Contributions to understanding snakebite envenomings and their treatment. **Toxicon** 54(7): 1012–1028.

MARQUES JUNIOR, Antônio de Pinho et al. CADERNOS TÉCNICOS DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA, 2014.

MORS, WB; DO NASCIMENTO, MC; PEREIRA, BMR; PEREIRA, NA. (2000) Plant natural products active against snake bite - the molecular approach. **Phytochemistry** 55(6): 627-642.

MOURA, V. M.; SOUSA, L. A. F.; OLIVEIRA, R. B.; SILVA, A. M. M.; CHALKIDIS, H. M.; SILVA, M. N.; PACHECO, S.; MOURA, R. H. V. Inhibition of the principal enzymatic and biological effects of the crude venom of *Bothrops atrox* by plant extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 31, p. 2330-2337, 2013.

MOURA, V. M.; SOUSA, L. A. F.; DOS-SANTOS, M. C.; RAPOSO, J. D. A.; LIMA, A. E.; OLIVEIRA, R. C.; SILVA, M. N.; MOURÃO, R. H. V. Plants used to treat snakebites in Santarém, western Pará, Brazil: an assessment of their effectiveness in inhibiting hemorrhagic activity induced by *Bothrops jararaca* venom. **Journal of Ethnopharmacology**, v. Artigo submetido em outubro de 2014, 2015.

MOURA, Valéria Mourão et al. The inhibitory potential of the condensed-tannin-rich fraction of *Plathymenia reticulata* Benth.(Fabaceae) against *Bothrops atrox* envenomation. **Journal of ethnopharmacology**, v. 183, p. 136-142, 2016.

OLIVEIRA, CZ; MAIORANO, VA; MARCUSSI, S; SANT'ANA, CD; JANUÁRIO, AH; LOURENÇO, MV; SAMPAIO, SV; FRANÇA, SC; PEREIRA, PS; SOARES, AM. (2005) Anticoagulant and antifibrinolytic properties of the aqueous extract from *Bauhinia forficata* against snake venoms. **Journal of Ethnopharmacology** 98(1-2):213-216.

OLIVEIRA, Eduardo Coriolano de. Avaliação dos extratos vegetais de *Clusia fluminensis* planch & triana na neutralização de atividades biológicas provocadas pelo veneno de *Bothrops jararaca*. 2011.

PEREIRA, I.C, BARBOSA, A.M., SALVADOR, M. J; ZAMUNER, S. R. Atividade Antiinflamatória da Planta *Blutaparon portulacoides* no Efeito Edematogênico Induzido pelo Veneno de *Bothrops jararacussu*. XII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VIII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. 2008. Disponível em:
http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2008/anais/arquivosEPG/EPG00527_01_O.pdf.
Acessado em: 16 de maio de 2018.

SARAIVA, M. G. et al. Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos do Estado da Paraíba, Brasil, 2005 a 2010. **Epidemiologia dos Serviços de Saúde**, Brasília, v.21, n.3, p. 449-456. 2012.

SEGURA, A; et al. (2010) Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms

produced in six Latin American countries against medically-relevant Bothrops snake venoms. **Toxicon** 56(6): 980-989.

SOARES, Andreimar M. et al. Neutralizing effects of Brazilian plants against snake venoms. **Drugs Future**, v. 29, n. 1105, p. e1117, 2004.

VALE, Luis Henrique F. et al. Neutralization of pharmacological and toxic activities of *Bothrops* snake venoms by *Schizolobium parahyba* (Fabaceae) aqueous extract and its fractions. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 103, n. 1, p. 104-107, 2008.

VILAR, J. C.; CARVALHO, C. M.; FURTADO, M. F. D. Ofidismo e plantas utilizadas como antiofídicas. **Biologia Geral e Experimental**, v. 6, n. 1, p. 3-36, 2005.