

Compostos bioativos no controle estratégico de verminoses em ruminantes

LOUVANDINI, H.; GOMES, E. F.; KATIKI, L.; ABDALLA, A.; MCMANUS, C.; AMARANTE, A.

Parasitas gastrintestinais causam problemas de elevados custos econômicos em pequenos ruminantes, sendo uma das piores dificuldades sanitária na criação desses animais em condições tropicais (LOUVANDINI et al, 2002). Entre os parasitas, destaca-se o *Haemonchus contortus*, um verme hematófago que habita o abomaso dos animais. O tratamento tradicional tem sido administração de vermífugos comerciais até alguns anos atrás, quando elevada incidência de resistência aos anti-helmínticos começou a ser notada. Atualmente, existem linhagens de vermes resistentes a diversos grupos farmacológicos, causando assim um grande problema para a produção animal (SCZESNY-MORAES et al, 2010).

Sabe-se que a nutrição é um ponto crucial para a sanidade dos animais. Em experimento na região Centro Oeste do Brasil, LOUVANDINI et al (2006) mostraram que ovinos submetidos a infecção natural e suplementados com concentrado contendo alto teor de proteína bruta (19 % - grupo A) apresentaram maior peso vivo no final do período das chuvas que os ovinos que receberam concentrado com baixo teor de proteína (11% - grupo B). A contagem de ovos nas fezes assim como a contagem de vermes após abate do ovinos também foram menores para o Grupo A.

Além da nutrição, com o objetivo de diminuir o uso de medicamentos que podem deixar resíduos nos produtos oriundos da produção animal (carne e leite), como também no meio ambiente, tem-se buscado por moléculas bioativas naturais, onde se destacam os taninos. Os taninos são um grupo de moléculas classificadas no grupo dos fenóis encontradas em diversas plantas, principalmente nos frutos verdes, na casca, sementes e caule. Têm função de proteger o fruto verde de predação precoce, pois se algum predador tentar ingerir este fruto, logo ele sentirá um sabor amargo, diminuindo assim a aceitabilidade do alimento (WOLFFENBÜTTEL, 2010).

Pela função de proteger a planta de predação, os taninos são moléculas de características que agride os tecidos e às células. Por exemplo, estudos mostraram atividade dessas moléculas como bactericidas ou bacteriostáticos agindo contra infecções de *Staphylococcus aureus* (AKIYAMA et al, 2001; LEAL et al, 2011), antifúngicos, como mostrado por LATTÉ & KOLODZIEJ (2000), combatendo a *Candida glabrata*, *Candidata krusei* e

Cryptococcus neoformans; ainda, possuem atividade anti-helmíntica contra nematóides (BRUNET et al, 2007).

Os taninos são polímeros fenólicos divididos em dois grupos, os taninos condensados (TC) e os taninos hidrolizáveis (TH). Os TC são formados por monômeros do grupo dos flavonóides, como a catequina e a epicatequina, entre outros. Já os TH são formados basicamente por glicose e ácido gálico. Em ambos casos, os monômeros se ligam em diferentes arranjos espaciais, de forma que cada planta produz um tipo de molécula taninífera, que possui características físico-químicas distintas (HOSTE & BRUNETON, 1999; SILVA et al, 1999; HAGERMAN, 2002a; HAGERMAN, 2002b).

No uso das plantas taniníferas, apesar dos efeitos benéficos, deve-se tomar cuidado com relação a concentração e ao tempo em que são fornecidas aos animais. O tanino é um molécula com grande afinidade pelas proteínas. Mesmo ruminantes, com todo o aparato ruminal, são sensíveis à ação negativa dessa molécula dependendo de qual dose ele é exposto. Um alimento com alto teor de tanino se torna pouco aceitável pelos animais, diminuindo a ingestão de alimento e por consequência a produção animal também irá diminuir. O Alto teor também diminuem a digestibilidade de proteínas e fibras. Segundo Aerts et al (1999), as doses adequadas de tanino na dieta de ruminantes devem ser entre 4–6 %.

Na história humana, taninos foram principalmente usados para a curtição do couro, isso devido à sua característica química de se ligar às proteínas e formar estruturas insolúveis, de forma que essas se precipitam. Também estão presentes nos vinhos, mais nos tintos que nos brancos, pois as uvas utilizadas nos tintos são de casca mais grossa, tendo assim uma maior quantidade de taninos (MIWA, 2012).

Inúmeras outras aplicações dos taninos tem sido descritas na literatura como: tratamento de feridas ou queimaduras, hemorragias, reumatismo, hipertensão arterial, disfunções estomacais (como náusea, gastrite, azia e úlcera gástrica), diarreia, problemas do trato urinário e processos inflamatórios em geral são exemplos do vasto uso de plantas ou extratos taniníferos em humanos (SIMÕES, 2007). Com ruminantes têm demonstrado a importância dessas moléculas taniníferas no controle e tratamento das parasitoses (BAHUAUD et al, 2005; HOSTE et al, 2006; BRUNET et al, 2007).

Bioatividade taninífera contra parasitas

Segundo HOSTE et al (2012), uma diferença básica entre a ação esperada de um medicamento e a de um fitoterápico, com relação ao parasitismo por nematóides, é que dos

compostos comerciais se esperam uma ação rápida que elimine algo próximo dos 100% da população de vermes, em um curto espaço de tempo. Já com os taninos, espera-se uma ação mais lenta, com resultado observável em alguns dias. E essa ação não irá eliminar abruptamente a população de nematóides: irá diminuí-la, sendo que o primeiro alvo é a não ocorrência de infecções verminóticas severas. Assim, é desejável que os taninos causem distúrbio em processos biológicos chaves dos vermes, fazendo com que a produção seja aceitável e o bem-estar animal seja possível (HOSTE et al, 2012).

A resposta ao uso de plantas taniníferas é bastante variável entre si, se comparado aos compostos comerciais. Segundo HOSTE et al (2012), isso se deve às diferenças moleculares dos monômeros que compoem os taninos de cada planta. Além de diferenças em composição molecular, podem haver diferentes arranjos espaciais das moléculas, causando isomeria geométrica. Dessa forma, cada molécula pode ter ação anti-helmíntica distinta. Isso foi observado em experimento *in vitro* por GOMES et al (2011). Os autores utilizaram diferentes monômeros da cadeia bioquímica de formação dos taninos e obtiveram resultados diferentes para cada um deles. Os monômeros que tinham um grupo açúcar apresentaram menor atividade do que monômeros semelhantes sem o grupo açúcar.

Ainda não se sabe ainda ao certo como ocorrem essas interações entre as moléculas bioativas e os vermes. Assim, foram levantadas duas hipóteses: uma indireta e outra direta.

A hipótese indireta afirma que pela alta afinidade de taninos às proteínas, esses protegem estas da microbiota ruminal, tornando, guardadas as devidas proporções, proteína *by pass*. Assim, os animais poderiam ter uma proteína de elevado valor biológico a nível de abomaso para ser degradado e absorvido como aminoácidos à nível intestinal (HOSTE et al, 2006). Assim, haverá um maior aporte de aminoácidos de elevado valor biológico e uma melhora na resposta imunológica animal, diminuindo a infecção ou eliminando-a (HOSTE et al, 2006). Isso foi observado no experimento citado anteriormente, no caso em que os animais suplementados com mais proteína apresentaram resposta diante da infecção melhores que os que não receberam aporte protéico maior (LOUVANDINI, 2006).

A segunda hipótese afirma que as moléculas de taninos atuam diretamente sobre as larvas, impedindo ou dificultando as mudas das larvas, de larva L3 para larva L4 ou de larva L4 para larva L5, de modo que as larvas do parasita não atingiriam a fase adulta, interrompendo o ciclo da doença (HOSTE et al, 2006). Isso ocorre por conta da afinidade que o tanino tem por proteínas. Ele se ligaria às proteínas da cutícula do parasita, deformando-a de forma a impedir ou atrasar a perda da cutícula. Por conta da fluxo do trato gastrointestinal (TGI), um atraso na

perda dessa cutícula é fatal à larva, pois ao passar pelo local de adesão, ela não estaria fisiologicamente preparada. Assim, seguiria o TGI sem causar nenhum problema ao animal (HOSTE et al, 2006).

JACKSON et al (2004) usando uma técnica *ex vivo* com mucosa de abomaso, testou contato de larvas infectantes (previamente expostas à extratos de plantas taníferas) com a mucosa. Observou-se que as larvas expostas conseguiram se afixar à mucosa menos que as larvas não expostas; ainda, os distúrbios na fixação foram dose-dependentes; e isso ocorreu para diferentes espécies de nematóides. Segundo HOSTE et al (2012) isso se deve à distúrbios causados no desembainhamento das larvas infectantes.

Outro possível efeito das moléculas é o da ação sobre o trato reprodutivo das larvas adultas. Assim, a quantidade de ovos eliminados pelo hospedeiro diminui bastante. Isso foi observado em experimento realizado por FADEL et al (2011), em que ovinos infectados com *Trichostrongylus colubriformis* tiveram diminuição na eliminação de ovos nas fezes, sendo esses animais alimentados com *Mimosa caesalpinifolia* Benth. Segundo HOSTE et al (2012), a diminuição na eliminação de ovos pode chegar até 80% quando comparados ao grupo controle, em algumas plantas. Segundo o mesmo autor, esse processo se deve tanto por conta da diminuição da fertilidade das fêmeas dos parasitas quanto da diminuição no tamanho da população larvar.

Pelo mesmo mecanismo de ligação às proteínas, os taninos se ligam aos ovos e podem diminuir de modo significativo a eclosão dos ovos na pastagem (HOUNZANGBE-ADOTE et al, 2005). Assim, as pastagens ficarão cada vez menos contaminadas com larvas infectantes, visto que a quantidade de ovos que eclodiram diminuiu (HOUNZANGBE-ADOTE et al, 2005).

Segundo HOSTE et al (2012), as biomoléculas podem agir também no crescimento das larvas eclodidas, dificultando o desenvolvimento dos estágios da vida livre do parasita, por atrapalhar as mudas. Pode ainda inibir a alimentação das larvas L1 e L2. Podem também diminuir ou mesmo paralisar completamente a mobilidade das larvas, atenuando assim a infecção animal.

Outra possibilidade é a ação dos taninos nas larvas adultas. HOUNZANGBE-ADOTE et al (2005), em experimento *in vitro*, demonstrou que a ação dos taninos foi mais tempo-dependente do que dose-dependente. Os autores testaram quatro diferentes extratos de plantas nativas da África, obtendo resultados referentes ao tempo de exposição das larvas de *Haemonchus contortus* adultos aos extratos, mas não aos teores.

HOSTE et al (2012) pontua que através de microscopia eletrônica de varredura e microscopia eletrônica de transmissão, foram observados que em larvas adultas a região que mais se houve aglutinação protéica foi ao redor da área bucal e da área vulvar das fêmeas. Isso explica o motivo de animais infectados que ingerem plantas taniníferas geralmente terem diminuição na excreção de ovos. O mesmo autor mostra que nas larvas infectantes (ainda embainhadas) há deposição e acúmulo de grumos na bainha; após o desembainhamento, a aglutinação ocorre na região bucal e no intestino larvar. Em todas essas áreas em que aglutinação de material ocorre há uma maior concentração de prolina – por esse motivo, os taninos se aderem preferencialmente nesses locais.

Deve-se considerar que o animal desenvolve mecanismos de defesa contra a toxicidade dos taninos (HOSTE et al, 2012). Um exemplo desses mecanismos é o aumento na produção de proteínas salivares que se ligam aos taninos. Mas essas proteínas não apenas diminuem o efeito tóxico dos taninos, como também fazem com que o teor necessário de taninos como anti-helmínticos seja elevado (HOSTE et al, 2012) Assim, é importante conhecer a natureza molecular dos taninos que cada planta produz, compreender como esses compostos agem causando distúrbios na fisiologia em cada um dos estágios do ciclo de vida dos vermes e relacionando essas mudanças às possíveis consequências no ciclo de vida dos parasitas.

Conclusões

Existe muita evidência a respeito de que taninos têm efeito anti-helmíntico sobre os nematóides, sendo que atualmente a busca deverá focar em desmembrar a molécula do tanino e estudar os monômeros que a compõem. Os mecanismos de ação estão sendo descobertos, sendo alguns já demonstrados através de técnicas de microscopia eletrônica. A grande vantagem é que plantas taniníferas são cosmopolitas e existem diversas espécies. Cabe-se agora focar o estudo também em espécies ainda não estudadas, descobrindo o valor inerente de cada uma delas, principalmente da flora nacional. Possibilitando desta forma validação de plantas, que permitira agregar valor econômico de ação indireta na valorização da oferta de um produto animal ecologicamente mais seguro com diminuição do impacto ambiental no sistema de produção dos ruminantes.

Referências

1. AERTS, R. J., BARRY, T. N., McNABB, W. C. **Polyphenols and agriculture: beneficial effects of proanthocyanidins in forages.** Agriculture, Ecosystems and Environment. v. 75, p. 1-2, 1999.
2. AKIYAMA, H., et al. **Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*.** J. Antimicrob. Chemother. (2001)48 (4): 487-491.
3. BAHUAUD, D., et al. **Effects of Four Tanniferous Plant Extracts on the in vitro Exsheathment of Third-stage Larvae of Parasitic Nematodes.** Parasitology. 132, 17 de Outubro de 2005, pp. 1-10.
4. BRUNET, S., AUFRERE, J., EL BABILI, F., FOURASTE, I., HOSTE, H. **The Kinetics of Infective Nematode Larvae is Disturbed in the Presence of a Tannin-rich Plant Extract (Sainfoin) Both in in vitro and in vivo.** Parasitology. 135, Janeiro de 2007, pp. 1-10.
5. FADEL, R., et al. **Desempenho e características quantitativas e qualitativas da carcaça de ovinos Santa Inês infectados com *Trichostrongylus colubriformis* e alimentados com a leguminosa sansão do campo (*Mimosa caesalpinifolia* Benth).** Tese de Doutorado em Ciências Animais. Universidade de Brasília, 2011.
6. GOMES, E. F., MANOLARAKI, F., HOSTE, H., LOUVANDINI, H. **Bloqueio do desembainhamento de larvas L3 de *Haemonchus contortus* utilizando compostos relacionados à cadeia bioquímica dos taninos.** II Fórum sobre plantas ricas em taninos e outros compostos bioativos para controle de helmintos em ruminantes. Centro de Energia Nuclear na Agricultura/USP, 2011.
7. HAGERMAN, A. E. **Condensed tannin structural chemistry.** Tannin Chemistry. [Online] 28 de Março de 2002a.
8. HAGERMAN, A.E. **Hidrolyzable tannin structural chemistry.** [Online] 14 de Abril de 2002b.

9. HOSTE, H. e BRUNETON, J. **Tanins**. Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 1999, 3, pp. 369-402.
10. HOSTE, H., et al. **The Effects of Tannin-rich Plants on Parasitic Nematodes in Ruminants**. TRENDS in Parasitology. Junho de 2006, Vol. 22, n. 6.
11. HOUNZANGBE-ADOTE, M. S., et al. **In vitro effects of four tropical plants on three life-cycle stages of the parasitic nematode, Haemonchus contortus**. Research in Veterinary Science 78 (2005) 155–160.
12. JACKSON, F., GREER, A.W., HUNTLEY, J., MCANULTY, R.W., BARTLEY, D.J., STANLEY, A., STENHOUSE, L., STANKIEWICZ, M., SYKES, A.R., 2004. **Studies using Teladorsagia circumcincta in an in vitro direct challenge method using abomasal tissue explant**. Vet. Parasitol. 124, 73–89.
13. LEAL, I. C. R., et al. **Pentaclethra macroloba tannins fractions active against methicillin-resistant staphylococcal and Gram-negative strains showing selective toxicity**. Rev. bras. farmacogn. vol.21 no.6 Curitiba Nov./Dec. 2011 Epub Aug 05, 2011
14. LOUNVANDINI, H., ABDALLA, A. L., COOP, R. L., MCMANUS, C. M., GENNARI, S. M. **Effect of dietary protein intake on calf resilience to Haemonchus placei infection**. 5, São Paulo : s.n., 2002, Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, Vol. 39, pp. 227-232.
15. MIWA, M. **Tanino: O que é e como este composto fenólico, um dos componentes mais importantes do vinho, influencia na bebida?** [Online] [Citado em: 11 de Setembro de 2012]. <http://revistaadega.uol.com.br/Edicoes/43/artigo139514-1.asp>
16. SCZESNY-MORAES, E. A., et al. **Resistência anti-helmíntica de nematóides gastrintestinais em ovinos, Mato Grosso do Sul**. Pesquisa Veterinária Brasileira. Março de 2010, Vol. 30, 3, pp. 229-236
17. SILVA, M. R. e SILVA, M. A. A. P. **Aspectos nutricionais de fitatos e taninos**. 12, Campinas : s.n., janeiro/abril de 1999, Revista Nutrição, pp. 21-32.

18. SIMÕES, C. M. O., et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6ª Ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007.

19. WOLFFENBÜTTEL, P. **Prazer, eu sou o tanino**. 2010. [Online]. [Citado em: 11 de Setembro de 2012]. <http://alemdovinho.wordpress.com/2010/05/22/prazer-eu-sou-o-tanino/>