



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



JOSELEY OLIVEIRA DE SOUSA

**ESTUDO DE REVISÃO SOBRE OS COMPONENTES FARMACOLOGICAMENTE
ATIVOS DA GLÂNDULA PARATÓIDE DE BUFONÍDEOS (AMPHIBIA: ANURA)**

PICOS-PIAUÍ

2016

JOSELEY OLIVEIRA DE SOUSA

**ESTUDO DE REVISÃO SOBRE OS COMPONENTES FARMACOLOGICAMENTE
ATIVOS DA GLÂNDULA PARATÓIDE DE BUFONÍDEOS (AMPHIBIA: ANURA)**

Monografia apresentada como requisito final para aprovação no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Piauí-UFPI, como requisito parcial para à obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mariluce Gonçalves
Fonseca.

PICOS-PIAUI

2016

Ficha Catalográfica

S725e Sousa, Joseley Oliveira de.

Estudo de revisão sobre os componentes
farmacologicamente ativos da glândula paratóide de bufonídeos
(Amphibia: Anura) / Joseley Oliveira de Sousa.– 2016.

CD-ROM : il.; 4 ¼ pol. (33 f.)

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Licenciatura Plena em
Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Piauí, Picos, 2017.

Orientador(A): Prof^a. Dra. Mariluce Gonçalves Fonseca

1. Veneno-Glândula Paratóide. 2. Bufonídeos. 3.
Anfíbios-Anura. I. Título.

CDD 597.8

JOSELEY OLIVEIRA DE SOUSA

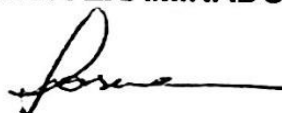
**ESTUDO DE REVISÃO SOBRE OS COMPONENTES
FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS DA GLÂNDULA PARATÓIDE DE
BUFONÍDEOS (AMPHIBIA: ANURA)**

Monografia apresentada como requisito final para aprovação no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Piauí- UFPI, como requisito parcial para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mariluce Gonçalves Fonseca.

Aprovada em: 09 / 03 / 2016

BANCA EXAMINADORA:



Prof.^a Dr.^a Mariluce Gonçalves Fonseca
Orientadora (UFPI/CSHNB)



Prof.^a Msc. Patricia da Cunha Gonzaga
Membro (UFPI/CSHNB)



Prof.^a Msc. Melise Pessoa Araujo Meireles
Membro (UFPI/CSHNB)

Dedico principalmente a Deus por todos os dias presentear-me com dádivas e graças. A minha família pela dedicação, apoio e compreensão ao longo do curso.

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa está sendo cumprida, depois de tantas dificuldades e contra tempos é hora de comemorar mais uma conquista. Tudo isso graças ao Deus maravilhoso e onipotente que cuida de mim a todo momento, agradeço pelo acalento, cuidado, sabedoria e fé.

Aos meus pais, que ao meu lado suportaram tudo sem jamais reclamar, acreditando e investindo na minha educação, essa conquista é nossa, vocês são sem dúvida os merecedores. Obrigada pelo companheirismo, paciência e amor.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a. Mariluce Gonçalves Fonseca pela aceitação, carinho e confiança, jamais esquecerei a professora e pessoa que foi para mim todo esse tempo, minha admiração só aumenta cada dia mais.

Aos professores da Universidade Federal do Piauí – UFPI, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros – Picos-PI, pelos conhecimentos repassados e por me mostrarem a importância do cuidar.

Aos familiares e amigos, meu muito obrigado por toda ajuda e cuidado.

Enfim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram na realização desse trabalho monográfico.

“Acho que a base do sucesso em qualquer atividade está em primeiro em se ter uma oportunidade, que geralmente aparece, não porque cria o momento, mas porque alguém chega e abre uma porta”.

(Ayrton Senna)

RESUMO

Os anfíbios são animais vertebrados que surgiram há milhares de anos, pertencentes à classe Amphibia e dividem-se em três ordens: Anura, Urodela e Gymnophiona. Os bufonídeos pertencem à ordem Anura e ao gênero *Rhinella*, possuem glândulas de veneno que são chamadas glândulas paratóides, usadas no seu mecanismo de defesa. Esse veneno possui substâncias dotadas de uma grande variedade de compostos químicos, sendo elas substâncias alcaloides como peptídeos, amins biogênicas e derivados esteroides. O presente trabalho realiza um estudo de revisão sobre os componentes farmacológicos ativos na glândula paratóide dos bufonídeos, verificando a morfologia dessa glândula e caracterizando os componentes, especificamente aqueles que são ativos farmacologicamente. A revisão foi realizada através de coleta de dados por meio de levantamento bibliográfico de artigos científicos, livros, google acadêmico, entre outros trabalhos que seguem essa linha de pesquisa. Ao final da realização desse estudo, pode-se concluir que o estudo das secreções da glândula paratóide dos bufonídeos tem demonstrado a existência de uma infinidade de novas substâncias, e a grande importância delas como fonte de benefícios para a sociedade, auxiliando no desenvolvimento de novos fármacos, aperfeiçoamento e produção de moléculas já existentes, como também expandir o saber sobre sua toxicologia.

Palavras-chave: Componentes; Glândula paratóide; Bufonídeos; Anfíbios.

ABSTRACT

The amphibians are vertebrates that emerged thousands of years, from the Amphibia class and are divided into three orders: Anura, Urodela and Gymnophiona. The bufonídeos belong to the order Anura and to the genus Rhinella, have venom glands that are called parotoid glands, used as a defense mechanism. This poisonous substances has provided a wide variety of chemical compounds, these substances are alkaloids as peptides, biogenic amines and derivatives steroids. This paper carries out a review study on the pharmacological active components in the gland paratoide of bufonideos by checking the morphology of this gland and characterizing the components, specifically those that are pharmacologically active. The review was conducted through data collection through literature of scientific articles, books, academic google, among other works that follow this line of research. At the end of the realization of this study, it can be concluded that the study of secretions paratoide gland of bufonideos has demonstrated the existence of a multitude of new substances, and the importance of them as a source of benefits for society, assisting in the development of new drugs, development and production of existing molecules, as well as expanding knowledge on their toxicology.

Keywords: Components; Paratoide gland; Bufonídeos; Amphibians.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01:	Agrupamento das ordens dos anfíbios	15
Figura 02:	Sapo da espécie <i>Rhinella schneideri</i> (Werner,1894) demonstrando a glândula paratóide.....	19
Figura 03:	Glândulas paratóides com secreção de um sapo do gênero <i>Rhinella</i>	20
Figura 04:	Glândula paratóide seccionada com corte frontal macroscópico ...	21
Figura 05:	Corte transversal da glândula paratóide de <i>Rhinella ictérica</i> (Spix, 1824)	21
Figura 06:	Cão pastor morto em virtude de contato oral com veneno de sapo do gênero <i>Rhinella</i>	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS	12
2.1 Geral	12
2.2 Específicos	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
4 MATERIAL E MÉTODOS	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
5.1 Morfologia da glândula paratóide dos Bufonídeos	19
5.2 Caracterização dos componentes da glândula paratóide dos Bufonídeos	22
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Os anfíbios surgiram há cerca de 350 milhões de anos, são animais vertebrados que pertencem ao Filo Chordata e à classe Amphibia, durante seu ciclo de vida passam por duas fases: uma aquática e outra terrestre,. Dividem-se em três ordens: Anura (sapos, rãs e pererecas), Urodela (salamandras) e Gymnophiona (Cecília ou cobras-cegas), são dióicos e possuem fecundação externa (PITTMAN, 2008).

Dentre os vertebrados, os anfíbios são os que apresentam uma das maiores diversidades reprodutivas, normalmente o comportamento está associado às vocalizações, emitidas pelos machos para atrair as fêmeas (POUGH; JANIS; HEISER, 2008). A maioria deles põe ovos, sendo que algumas espécies apresentam cuidado parental, carregando estes ovos aderidos ao tegumento, no saco vocal ou até no estômago (POUGH; JANIS; HEISER, 2008). A estratégia reprodutiva dos anfíbios inclui a postura de muitos ovos, cuja maioria não sobrevive, no entanto as flutuações ambientais, principalmente relacionadas à pluviosidade, podem determinar se a taxa de sobrevivência será alta ou baixa (POUGH; JANIS; HEISER, 2008).

A época do ano e período de atividades das espécies são determinadas de acordo com a temperatura nas regiões temperadas e pela chuva nas regiões tropicais e subtropicais (DUELLMAN; TRUEB, 1994 apud RIEVERS, 2010).

Sabendo-se que a chuva é tida como primeiro fator que controla a atividade reprodutiva dos anuros, existem poucas evidências concretas de que a pluviosidade atue como o principal fator na estruturação das comunidades de anuros em geral (BASTAZINI et al., 2007).

Geralmente as fêmeas são maiores que os machos e na maior parte dos Anuros a fertilização é externa. O macho segura a fêmea com um amplexo, pelo tórax ou pela região pélvica, o amplexo pode durar horas ou dias, até a fêmea depositar os ovos. O cuidado parental acontece nas espécies que tem uma postura menor de ovos, algumas chegam a cuidar até a fase girino, podendo haver formação de ninho. Exemplos de proteção de posturas é a colocação em árvores sobre a água por onde os girinos caem ao eclodirem; os ninhos de espuma flutuantes; as posturas nas margens de poças permanentes ou temporárias, e quando acontece a cheia, os girinos eclodem (POUGH, et al. 2008).

A morfologia é adaptada ao salto, podendo também nadar, caminhar ou escalar: as patas traseiras são alongadas, com a tíbia e a fíbula fundidas, a cintura

pélvica está fortemente ligada à coluna vertebral, que é curta e rígida, as vértebras caudais são fundidas (uróstilo), as patas dianteiras são fortes e a cintura peitoral é flexível, facilitando no impacto (POUGH; JANIS; HEISER, 2008). As trocas gasosas podem ser realizadas pelos pulmões e pela pele nos adultos e também pelas brânquias quando em forma larval (ZUG, 2001).

A alimentação está relacionada à capacidade de captura e ingestão, tendo uma correlação positiva com a cabeça do animal. Os anuros podem se mover para áreas de maior disponibilidade de alimentos e maior concentração de presas. Possivelmente existem correlações entre as flutuações das dietas alimentares dos anfíbios com essa disponibilidade e diversidade de presas, principalmente no cerrado, onde existe uma flutuabilidade bem acentuada devido a sazonalidade de ambiente (VIEIRA, 2010).

Os anuros não trazem prejuízos ao homem, pois não se alimentam de frutas ou grãos, não são agressivos, não transmitem enfermidades graves, nem possuem mecanismo para inoculação do veneno. Além disso, cumprem um importante papel no controle das populações de insetos e outros invertebrados, principais constituintes de sua dieta alimentar (MMA, 2014)

Os anfíbios bufonídeos têm uma toxina muito potente, que serve de proteção contra seus predadores, e é inclusive utilizado por alguns indígenas, em suas flechas para se defenderem, e que esse veneno possui um anestésico mais potente que a morfina bem como fortes antibióticos, que protegem esses anfíbios de bactérias causadoras de doenças que afetam outros animais. Esse aspecto é vantajoso, pois a partir dessas toxinas, componentes farmacologicamente ativos poderão destruir parasitas ou outros agentes causadores de diversas doenças em seres humanos (HICKMAN et al., 2012).

Há séculos a toxina de anfíbios do gênero *Rhinella* foi empregada em fármacos naturais no tratamento de sinusites, inflamações locais, dor de dente (LYTTLE et al., 1996). É possível que este seja o primeiro e mais antigo uso de uma toxina de origem animal em farmacoterapia. A composição e a concentração das substâncias ativas presentes na glândula paratóide dos anfíbios podem variar segundo a espécie e a distribuição geográfica (TEMPONE, 2008).

Levando em consideração a vasta biodiversidade existente no Brasil, o país ocupa um lugar de destaque no fornecimento de tal matéria prima, sendo que novos

fármacos já estão sendo desenvolvidos, procurando uma opção aos medicamentos já existentes no mercado, já que muitos destes vêm apresentando resistência aos microrganismos danosos à saúde humana (HICKMAN et al., 2012).

A imensa biodiversidade de anfíbios existente no Brasil contribui para a essência de uma variedade de toxinas, presentes em uma grande diversidade de gêneros. Tais toxinas já são utilizadas há algum tempo, principalmente por indígenas, os quais utilizam o veneno desses animais tanto para defesa, como para a cura de seus males (HICKMAN et al., 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

- Realizar um estudo de revisão sobre os componentes farmacológicos ativos na glândula paratóide dos Bufonídeos.

2.2 Específicos:

- Descrever a morfologia da glândula paratóide dos Bufonídeos;
- Caracterizar os componentes da glândula paratóide dos Bufonídeos com propriedades farmacológicas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Os anfíbios surgiram na Terra antes dos dinossauros, há 350 milhões de anos, sobreviveram a eles, viveram sob climas diferentes, superaram catástrofes naturais e continuaram a se multiplicar enquanto outros ramos da vida se extinguíam (POUGH, 2008).

Existem mais de seis mil espécies de anfíbios na natureza (MMA, 2014). Somente no Brasil já foram reconhecidas 1026 espécies de anfíbios, sendo 988 Anuros (SBH,2014).

Pertencente à Ordem Anura, a família Bufonidae possui os membros conhecidos vulgarmente como "sapos", da qual compreende mais de 35 gêneros, sendo mais conhecido o gênero *Rhinella*, antigamente seus representantes eram classificados no gênero *Bufo*, que foi desmembrado em diferentes gêneros e possui 71 espécies de anfíbios da família Bufonidae (DUELLMAN; TRUEB, 1986).

Muitos anfíbios possuem glândulas granuladas, além das glândulas mucosas, apesar de serem parecidas em vários aspectos, são as primeiras que podem produzir secreções venenosas, que são especificamente chamadas de glândulas paratóides, e concentram-se sobre a cabeça e pescoço e secretam uma substância leitosa que é usada em sua defesa (ZUG et al., 2001).

As glândulas paratóides são glândulas de veneno que possuem a capacidade de produzir substâncias nocivas ou tóxicas, com distintos efeitos farmacológicos, no caso dos bufonídeos, que possuem na composição de seus venenos peptídeos, aminas biogênicas, esteroides e alcaloides, produzindo efeitos cardiotoxícos, neurotóxicos, miotóxicos e anestésicos (TOLEDO; JARED, 2005).

Os anfíbios são animais de pele fina e úmida, na qual não o correm pêlos ou escamas externas. São animais incapazes de manter a temperatura de seu corpo constante apenas por mecanismos internos, por isso são chamados animais de sangue frio ou peilotérmicos. A pele fina, rica em vasos sanguíneos e glândulas, permite-lhes que a utilizem na respiração, absorção de água e defesa. Quando necessitam de água encostam a região ventral de seu corpo na água e a absorvem pela pele. As glândulas são de dois tipos: mucosas para produção de muco e serosas, que produzem veneno. Todo o anfíbio produz substâncias tóxicas, mas com grande diferença nos níveis de toxicidade e os acidentes com humanos somente acontecerão se tais substâncias entram em contato com nossas mucosas ou sangue. Podem ser

aquáticos ou terrestres. As formas aquáticas respiram através de brânquias, através da pele ou através de pulmões. As terrestres respiram geralmente tanto através dos pulmões quanto pela pele. Alimentam-se de minhocas, insetos, aranhas, e de outros vertebrados como pequenos mamíferos (POUGH, 2008).

Anfíbios são animais vertebrados que pertencem ao Filo Chordata e concentram os principais órgãos do sentido na cabeça. Possuem fecundação externa e são dióicos no quesito reprodutivo. Dividem-se em três ordens: Anura (sapos, rãs e pererecas), Urodela (salamandras) e Gymnophiona (Cecília ou cobras-cegas). Em alguns ecossistemas eles figuram como os vertebrados mais abundantes. São predadores de insetos, peixes, aves e até mesmo pequenos mamíferos. Enquanto servem de alimento para muitos outros grupos de animais (HICKMAN et al., 2012).

Desse modo, as relações do homem com a natureza é explicada pela hipótese da biofilia, a qual cita que a dependência da espécie humana com as espécies da natureza, e é devido ao processo de evolução, onde um conjunto de informações sobre as mesmas e o ambiente são traduzidos em crenças e práticas culturais (SANTOS-FITA & COSTA-NETO, 2010).

Nesse sentido, os anfíbios tendem a habitar as regiões próximas ao Equador, sendo mais concentrados na região tropical. Apesar disso, algumas espécies possuem adaptações que lhes permitem viver em regiões frias, em grandes altitudes e até em desertos (DUELLMAN; TRUEB, 1986).

Dessa maneira, existem cerca de 4.500 espécies descritas de anfíbios que se distribuem por todos os continentes, exceto a Antártida. São elementos importantíssimos nas cadeias e teias ecológicas, principalmente como controladores de insetos e outros invertebrados, sendo ora presas, ora predadores. No geral, são bons indicadores biológicos e ambientais, já que necessitam de um ecossistema equilibrado (associação entre meio biótico e abiótico) para manterem sua diversidade (DUELLMAN; TRUEB, 1986).

Em termos ecológicos são importantes no fluxo de energia na cadeia trófica de um ambiente porque convertem cerca de 90% do que consomem em massa corpórea, diferentemente dos seres endotérmicos. Dessa forma, os anfíbios apresentam taxas de crescimento muito elevadas, e por isso tornam-se ótimas presas de seres maiores (POUGH 2008).

A forma das espécies atuais reflete as mudanças sofridas ao longo de sua história evolutiva”. Isso significa que os anfíbios ainda existentes são resultados da evolução e da seleção natural sofridas desde o aparecimento dos primeiros seres dessa mesma linhagem (JARED; ANTONIAZZI, 2008)

Atualmente, os anfíbios existentes podem ser agrupados em três ordens: Anura, Caudata e Gymnophiona. Os representantes da ordem Anura, principais objetos de estudo desse trabalho, são os sapos, rãs e pererecas. Eles são os mais abundantes e diversos, além de serem também os mais bem sucedidos da classe (POUGH, 2008).

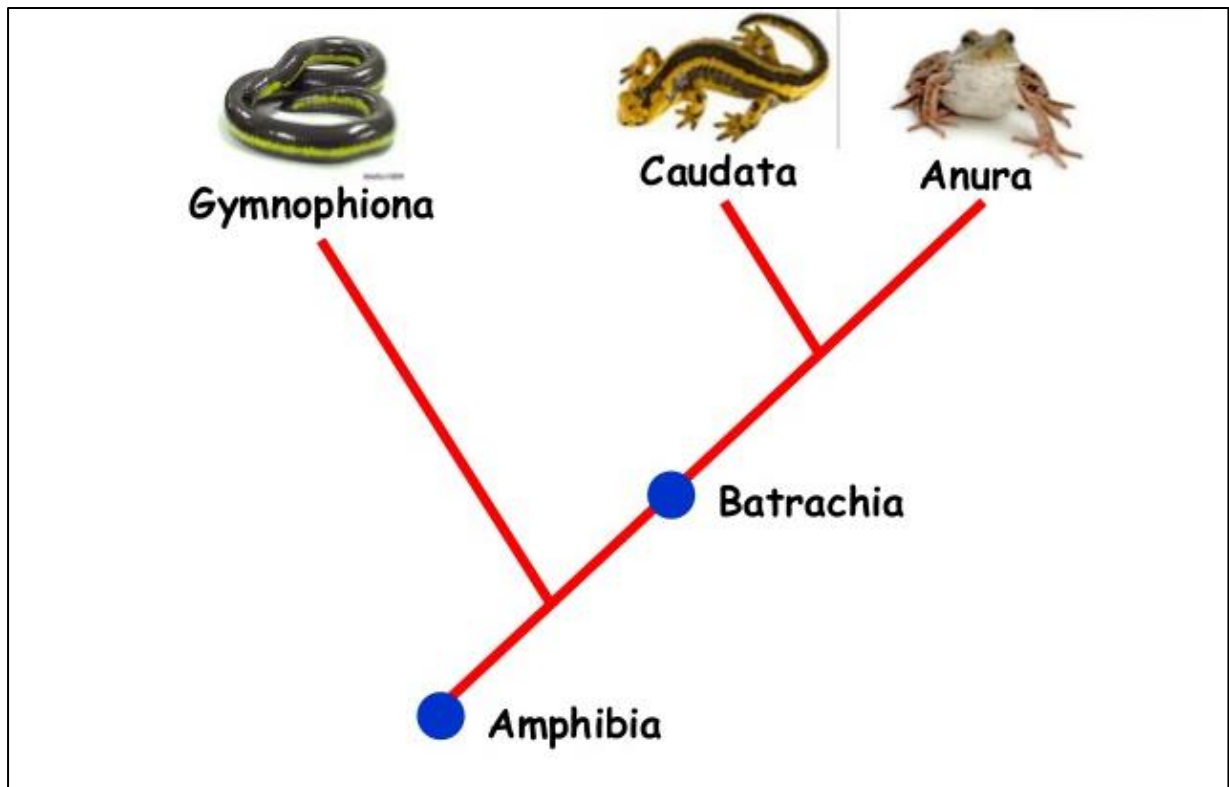


Figura 01: Agrupamento das ordens dos anfíbios

Fonte: <http://sergiobomfim.blogspot.com.br/2010/05/vi-estudo-da-natureza-especialidade-de.html>

Ano: 2016

De acordo com a classificação taxonômica, anfíbios pertencem ao Filo Chordata, sendo que este grupo possui algumas características distintivas, como: a presença de notocorda, de cordão nervoso dorsal oco, de uma faringe (ou fendas faríngeas), além de uma tendência a concentrar seus principais órgãos dos sentidos na cabeça (encefalização) (HILDEBRAND; GOSLOW, 2006).

Nessa perspectiva, anfíbios são animais ectotérmicos, com pele lisa e úmida possuindo diversas glândulas (algumas venenosas). Quanto ao comportamento reprodutivo são dióicos, com fecundação interna (salamandras e cecílias) ou externa (sapos, rãs e pererecas), dependentes de água para reprodução. Além disso, são dotados de respiração pulmonar (ausente em algumas salamandras) cutânea e branquial em alguns, atuando separadamente ou em combinação. O coração possui três câmaras e circulação dupla, o sistema excretor é constituído por pares de rins mesonéfricos, sendo ainda uma característica dos anfíbios a presença de um epitélio olfativo bem desenvolvido (HICKMAN et al., 2014).

Nessa perspectiva, os sapos eram tidos, na antiguidade, como animais extremamente venenosos. No entanto, as secreções de suas peles não foram utilizadas com finalidade estritamente maléfica. Na Ásia, utiliza-se há séculos a toxina de sapos do gênero *Rhinella* em preparados galênicos empregados no tratamento de sinusites, resfriados, inflamações locais e dor de dente (LYTTLE et al., 2010).

Anfíbios são animais ectotérmicos, com pele lisa e úmida possuindo diversas glândulas (algumas venenosas). Quanto ao comportamento reprodutivo são dióicos, com fecundação interna (salamandras e cecílias) ou externa (sapos, rãs e pererecas), dependentes de água para reprodução. São dotados de respiração pulmonar (ausente em algumas salamandras) cutânea e branquial em alguns, atuando separadamente ou em combinação. O coração possui três câmaras e circulação dupla, o sistema excretor é constituído por pares de rins mesonéfricos, sendo ainda uma característica dos anfíbios a presença de um epitélio olfativo bem desenvolvido (HICKMAN et al., 2014).

As glândulas granulares dos anfíbios se encontram sob controle nervoso e hormonal, e secretam um fluido ácido e leitoso, muitas vezes tóxica aos predadores. Estas glândulas estão agrupadas nas “verrugas” dos sapos (HICKMAN; GOSLOW, 2006).

Entretanto, é importante mencionar que as intoxicações de envenenamento por anuros são raras, o que não significa que não existam. Tais animais possuem um veneno defensivo, produzido por glândulas situadas na região dorsal da pele, em especial por glândulas retro auriculares (paratóides), sem a presença de aparelho inoculador (AUTO, 2005).

Alguns anuros citados como venenosos por Auto (2005) pertencem ao gênero *Rhinella*, sendo representados por espécies como o sapo-Boi e o sapo Cururu, cujo veneno é composto por uma mistura de vários elementos ativos, destacando-se substâncias de ação semelhante à adrenalina, digitálicas (efeitos cardíacos) e neurotóxicas.

4 METODOLOGIA

O estudo foi constituído por meio de revisão por artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão encontrados na base de dados da Literatura

Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), Google Acadêmico, Scielo, Portal Capes, trabalhos publicados, monografias, dissertações, revistas indexadas, e teses de doutorado que forneçam informações sobre o veneno presente na glândula paratóide de *Rhinella* e suas várias espécies.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Morfologia da glândula paratóide dos Bufonídeos

A família Bufonidae, composta por 590 espécies, conforme AMPHIBIAWEB ESPECIES NUMBERS (2014), que é conhecida como a dos sapos verdadeiros, suas principais características morfológicas são uma grande glândula paratóide ao lado da cabeça e geralmente as espécies apresentam tubérculos na pele na parte dorsal do corpo.

Macroscopicamente pode-se observar que as glândulas paratóides de *Rhinella schneideri* (Werner,1894) localizam-se caudalmente ao tímpano e dorsolateralmente a escápula (Figura 2).



Figura 2. Sapo da espécie *Rhinella schneideri* (Werner,1894) demonstrando a glândula paratóide.

Fonte: www.scielo.br

De acordo com a figura acima é importante mencionar que os anfíbios bufonídeos têm uma toxina muito potente, que serve de proteção contra seus predadores, e é inclusive utilizado por alguns indígenas, em suas flechas para se defenderes, e que esse veneno possui um anestésico mais potente que a morfina bem como fortes antibióticos, que protegem esses anfíbios de bactérias causadoras de doenças que afetam outros animais. Esse aspecto é vantajoso, pois a partir dessas

toxinas, componentes farmacologicamente ativos poderão destruir parasitas ou outros agentes causadores de diversas doenças em seres humanos (ZUG, 2001).



Figura 3. Glândulas paratóides com secreção de um sapo do gênero *Rhinella*.
Fonte: www.scielo.br

Histologicamente a epiderme do tegumento dorsal dos bufonídeos é formada por camadas celulares, encontrando-se na parte mais superficial células achatadas e queratinizadas. Abaixo desta camada há células poliédricas e ainda, apoiados a lâmina basal pode-se observar uma camada de células colunares (HICKMAN et al., 2012).



Figura 4. Glândula paratóide seccionada com corte frontal macroscópico
Fonte: www.scielo.br

As macroglândulas mostram nos alvéolos a presença de ductos circundados com células mucosas diferenciadas, denominadas glândulas acessórias próximas aos alvéolos, essas macroglândulas quando se comparam espécies de *Rhinella* não apresentam diferenciação histológica no que se trata à aspectos morfológicos (HICKMAN et al., 2012).

As glândulas granulosas (Glândulas de veneno) não possuem lúmen e são sinciciais. Ambos os tipos glandulares se conectam com o exterior através de ductos epidérmicos por onde a secreção é liberada na superfície corporal e são envolvidos por uma monocamada de células mioepiteliais, que é mais desenvolvida nas glândulas granulosas. As glândulas mucosas são acinares apresentando luz bem definida e formada também por células mioepiteliais (DUELLMAN; TRUEB, 1986).

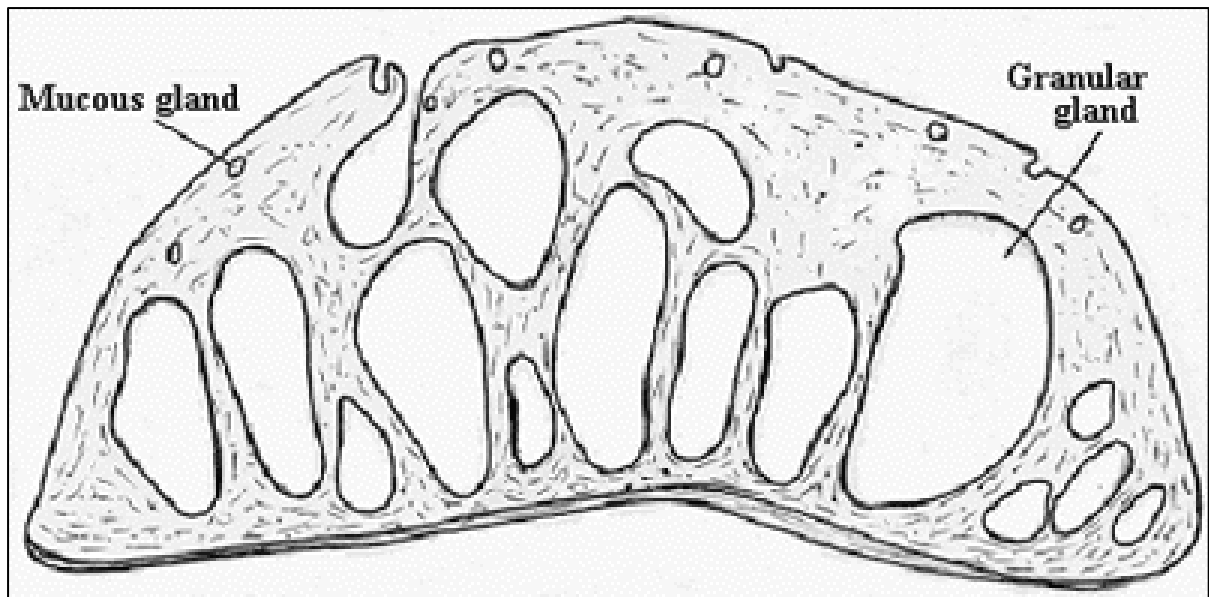


Figura 5. Corte transversal da glândula paratóide de *Rhinella ictérica* (Spix, 1824).
Fonte: www.scielo.br

Cada unidade secretora da paratóide possui um ducto que comunica o corpo glandular com o exterior. Esse ducto é revestido por células epiteliais glandulares do próprio ducto, constituindo um plug. Nos bufonídeos o plug é responsável pela obstrução total do ducto, sugerindo estar totalmente aderido a derme, e as macroglândulas estão relacionadas intimamente com os mecanismos de defesa, quando comparado com outras espécies, levando em consideração as divergências deste mecanismo entre diferentes espécies citados no texto (ZUG et al., 2001).

5.2 Caracterização dos componentes da glândula paratóide dos Bufonídeos

A secreção produzida por anfíbios constitui num conjunto muito amplo e diversificada de substâncias, sendo que podem ser classificadas quanto a sua atividade em categorias de atividade biológicas diferentes a serem estudadas, pois ainda pouco se sabe a este respeito destas substâncias, bem como os mecanismos de ação das mesmas sobre outros sistemas biológicos vivos, haja vista que até o momento cerca de apenas 300 delas já foram isoladas e agrupadas, sendo que sua

composição pode variar em na proporção de componentes em função da fase de vida do animal ou estímulos externos (AUTO, 2005).

Venenos de bufonídeos, através suas moléculas farmacologicamente ativas, acabam sendo uma grande fonte de material não só para pesquisas, mas também para o desenvolvimento de produtos utilizando tais toxinas. Estudos indicam que uma significativa percentagem dos bufonídeos investigados são fontes de compostos bioativos com potencialidade para utilização em humanos, o que favorece a pesquisa de novas biomoléculas extraídas da secreção glandular desses animais. Dentre as espécies mais estudadas destacam-se aquelas pertencentes ao gênero *Rhinella* (AUTO, 2005).

As substâncias presentes nas secreções glandulares de bufonídeos são originados de estudos que vêm aumentando significativamente desde o final da década de 80 (HABERMEHL, 1981).

As secreções tem composição química altamente diversificada. Ocasionalmente nos bufonídeos, são encontradas aminas biogênicas, incluindo adrenalina, noradrenalina, dopamina e epinina. Associadas às indolalquilaminas, algumas vezes, são encontradas as bases bufotenina, bufotedinina e bufoviridina. Essas substâncias tem sido descritas como vasoconstritoras, hipotensoras e alucinógenas. Entretanto, suas propriedades toxicológicas específicas são pouco conhecidas (DALY,1987).

Outro grupo de secreções tóxicas principais do sapos são as bufogeninas, das quais a bufotalina é a mais representativa. Muitas das propriedades toxicológicas desse grupo de secreções não são ainda conhecidas, mas parecem possuir um forte efeito sobre a musculatura lisa, incluindo o coração (ALBUQUERQUE,1971).

Sendo geralmente classificado como neurotoxina, o alcalóide esteroideal batracotoxina é uma das substancias tóxicas mais conhecidas, esse alcalóide tem efeito marcante no coração, inicialmente provocando arritmias e depois parada cardíaca. Ele também tem efeito direto no sistema nervoso periférico, produzindo despolarização da membrana, provavelmente devido a um aumento na sua permeabilidade ao sódio, sem variação nos íons potássio e cálcio (DALY,1987).

Os diferentes compostos químicos encontrados em venenos de bufonídeos são peptídeos que possuem atividade farmacológica e antibiótica; aminas biogênicas como serotonina e derivados N-metil; catecolaminas: epinefrina, norepinefrina e

histaminas. E as proteínas hemolíticas encontradas são alcaloides esteróis como samandarina (ALBUQUERQUE,1971).

As aminas biogênicas ocorre em vários anuros servindo como método de taxonomia química para alguns anfíbios, devido ao efeito em tecidos e mucosas, a maioria dessas aminas servem como agente defensivos passivos contra predadores como também para obtenção de alimentos através da caça (DALY,1987).

De modo geral as principais substâncias do veneno bruto dos bufonídeos são separados em dois grupos: derivados esteróides e compostos básicos. No primeiro estão os bufadienolídeos e as bufotoxinas, no segundo, aminas biogênicas e as bufoteninas. Os derivados esteróides são responsáveis por efeitos cardiotoxícos, e os compostos básicos agem no sistema nervoso autônomo simpático e no sistema nervoso central (BICUDO, 2003).

Na secreção glândular as aminas biogênicas (adrenalina, noradrenalina e dopamina), peptídeos, esteroides e alcalóides, farmacologicamente, esses compostos podem ser miotóxicos, neurotóxicos, cardiotoxícos, hemotóxicos, colinomiméticos ou simpatomiméticos, vasoconstritores, entre outros (DALY,1987).

Essas substâncias tem como finalidade fornecer proteção dos anfíbios contra o ataque de predadores e a defesa da pele contra infecções por bactérias e fungos. No entanto, os anfíbios, ao contrário das cobras, não dispõem de meios para injetar os venenos que produzem (VIEIRA, 2010).

As substâncias derivadas das secreções glandulares também podem ser usadas como analgésicos, medicação em problemas cardíacos, contra bactérias resistentes à diversos antimicrobianos e na terapêutica contra neoplasias (VIEIRA, 2010).

Em outro estudo, o alcalóide pumiliotoxina, isolados de anfíbios, mostrou atividade bactericida e antifúngica, estes estudos reforçam que as atividades antimicrobianas, observadas em secreções de anfíbios, não são únicas e exclusivas dos peptídeos. Há uma gama de compostos que ainda necessitam de melhores estudos quanto às suas propriedades antimicrobianas (DALY, 1987).

Além dos peptídeos antimicrobianos existentes em secreções de anfíbios, outros compostos antimicrobianos também foram identificados, como Bufodienolídeos (compostos esteroidais), marinobufaginas e telocinobufaginas, encontrados na secreção glandular dos bufonídeos) apresentam atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (CUNHA-FILHO, et al., 2005).

Diante dos compostos apresentados oriundos destas substâncias, praticamente não existem registros de envenenamento por anfíbios em seres humanos, sendo extremamente raros também em animais, entretanto em cães, há casos em que, acidentalmente ao morderem sapos bufonídeos, a pressão da mordida sobre as parotóides faz com que essas glândulas espirrem o veneno, entrando em contato com a mucosa dos olhos, nariz ou boca, pode causar danos ao organismo ou até mesmo levá-lo à morte (GARG; HIPPARGI; GANDHARE, 2008).



Figura 6. Cão pastor morto em virtude de contato oral com veneno de sapo do gênero *Rhinella*. Fonte: Livro Venenos Animais 1. ed. 1994

A dose letal de Bufotoxina já estudada é de 100mg da toxina para um cão entre nove e 14kg (ROBERTS et al., 2000). Pelos sapos terem hábito alimentar noturno, o envenenamento ocorre geralmente nesse período, dificultando assim a

identificação do início do aparecimento dos sinais clínicos pelo proprietário (PITTMAN, 2008).

O envenenamento moderado é caracterizado por sinais clínicos visíveis que incluem apatia, vômitos, ansiedade, onde os animais podem apresentar ainda sinais nervosos, ataxia, estupor, coma, depressão, fraqueza, e movimentos em círculos, anormalidades no ritmo cardíaco, defecação e uremia, além da irritação da mucosa oral e salivação (ROBERTS et al., 2000).

Já no grave, juntamente a estes sintomas, observam-se dor abdominal, depressão respiratória, pupilas não responsivas à luz, convulsões, sinais de edema pulmonar e cianose, culminando, muitas vezes, com a morte (ROBERTS et al., 2000).

A morte destes cães está relacionada ao efeito cardiotoxico do veneno levando à morte por fibrilação ventricular, e tem manifestação dos sinais clínicos rapidamente após a intoxicação, sendo que a morte pode ocorrer 15 minutos após o aparecimento dos sinais clínicos (ROBERTS et al., 2000).

O diagnóstico é feito através dos sinais clínicos, porém também faz-se necessário por consulta de veterinário, que irá realizar um exame físico completo, com sangue e urina amostras colhidas para exames laboratoriais de rotina. Um hemograma completo, perfil bioquímico, e exame de urina também será feito, porém se animal estiver morto, na necropsia são observadas alterações como hemorragias e congestão em diferentes órgãos, sendo o diagnóstico definitivo de intoxicação por veneno de sapo ocorre pela identificação da toxina no cão acometido, uma vez que os achados de necropsia são inespecíficos (OSWEILER, 1995).

Para o tratamento recomenda-se administração de sulfato de atropina e propranolol, juntamente com a utilização de lidocaína ou verapamil para o controle das arritmias. Porém, o tratamento deve ser realizado rapidamente, tendo em vista a gravidade da intoxicação (PALUMBO et al., 1975; NICHOLSON, 1995).

A forma das espécies atuais reflete as mudanças sofridas ao longo de sua história evolutiva". Isso significa que os anfíbios ainda existentes são resultados da evolução e da seleção natural sofridas desde o aparecimento dos primeiros seres dessa mesma linhagem (JARED; ANTONIAZZI, 2008)

Esses dados ressaltam mais uma vez, o valor da biodiversidade dos bufonídeos, e a grande importância de suas substâncias como fonte real de benefícios para a sociedade, desenvolvimento de medicamentos próprios, aperfeiçoamento e produção de moléculas já existentes (VIEIRA, 2010).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final da realização desse estudo, pode se concluir que os bufonídeos possuem glândulas paratóides nas partes laterais da cabeça, que são sinciciais e não possuem lúmen, e que estas glândulas secretam um líquido esbranquiçado e leitoso, estando relacionadas intimamente com os mecanismos de defesa desses anfíbios, e esse líquido possui alcaloides que possuem substâncias farmacologicamente ativas, com composição química altamente diversificada, nas quais os compostos presentes são principalmente derivados esteróides e compostos básicos.

Entre os principais compostos já descobertos e estudados estão peptídeos, proteínas hemolíticas, aminas biogênicas, incluindo adrenalina, noradrenalina, dopamina e epinina. São encontradas bufotenina, bufotedinina, bufoviridina e bufogeninas, sendo esta última uma das principais, onde a bufotalina é a mais representativa. Essas substâncias foram descritas como vasoconstritoras, hipotensoras e alucinógenas, porém com propriedades toxicológicas específicas pouco conhecidas.

Por fim, visto que o veneno dos bufonídeos se constitui numa fonte de substâncias importantes para a biofarmacologia, o profundo conhecimento destes venenos poderá contribuir para síntese de compostos quimicamente ativos para, que venham a ser usados como descoberta e sintetização novas drogas para utilização farmacológica. Torna-se de grande relevância a procura de novos princípios ativos alternativos através do conhecimento já obtido e o que ainda pode-se ser descoberto, contribuindo de forma complementar à terapêuticas existentes.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, E. X.; DALY, J. W.; WITKOP, B. Batrachotoxin: chemistry and pharmacology. **Science**, v. 172, n. 3987, p. 995-1002, 1971.

AUTO, H. J. F. **Animais peçonhentos**. Editora da Universidade Federal de Alagoas, 2005.

BASTAZINI, C. V. et al. Which Environment Variables Better Explain Changes in Anuran Community Composition: A Case Study in the Restinga of Mata de São João, Bahia, Brazil. **Herpetologica**. Vol. 63. nº 4: 459-471p. 2007.

BICUDO, P.L. Envenenamentos em animais domésticos sobre causados por serpentes, artrópodes e sapos. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo, Sarvier, p.437-449, 2003.

CUNHA-FILHO, G. A. et al. Antimicrobial activity of the bufadienolides marinobufagin and telocinobufagin isolated a major component from skin secretion of the toad *Bufo rubescens*. **Toxicon**, Oxford, v. 45, n. 6, p. 777-782, 2005.

DALY, J. W.; MYERS, C. W.; WHITTAKER, N. Further classification of skin alkaloids from neotropical poison frogs (Dendrobatidae), with a general survey of toxic/noxious substances in the amphibia. **Toxicon**, Oxford, v. 25, n. 10, p. 1023-1095, 1987.

DUELLMAN, W. E. & TRUEB, L. **Biology of amphibians**. New York, McGraw-Hill Book Company, 670p, 1986

GARG, A. D.; HIPPARGI, R.; GANDHARE, A. N. Toad skin-secretions: Potent source of pharmacologically and therapeutically significant compounds. **The Internet Journal of Pharmacology**, Sugar Land, v. 5, n. 2, 2008.

HABERMEHL, Gerhard G.; HABERMEHL, Gerhard G. Amphibia (Amphibians). **Venomous Animals and Their Toxins**, p. 112-129, 1981.

HICKMAN, Jr. CP, Roberts Ls, Larson A. **Princípios integrados de Zoologia**. 13. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.

HILDEBRAND M, Goslow, Jr. G. **Análise da Estrutura dos Vertebrados**. 2. Ed. São Paulo: Ateneu; 2006.

JARED, C.; ANTONIAZZI, MM. **Anfíbios: biologia e seus venenos**. in: Cardoso JLC, França FOs, Wen FH, Málaque, 2008.

LYTTLE, T., GOLDSTEIN, D. e GARTZ, J. **Bufo toads and bufotenine: fact and fiction surrounding an alleged psychedelic**. **J Psychoactive Drugs**, 28(3): 267-90. 2010.

BRASIL-MMA (Ministério do Meio Ambiente). **Avaliação e ações prioritárias para a conservação da biodiversidade da Mata Atlântica e Campos Sulinos**. Conservation International do Brasil, Fundação SOS Mata Atlântica, Fundação Biodiversidades, Instituto de Pesquisas Ecológicas, Secretaria do Meio Ambiente do Estado de São Paulo, Instituto Estadual de Florestas, MG., 2014. 40p. Disponível em: <www.conservation.org.br>

NICHOLSON, S.S. Toxicologia. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, 1995. Cap.61, p.460.

OSWEILER, G.D. **Toxicology**. Philadelphia: Lippincott Willian & Wilkins, 1995. 443p.

PALUMBO, N.E. et al. **Experimental induction and treatment of toad poisoning in the dog**. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.167, n.11, p.1000-1004, 1975.

PITTMAN, Shannon E., et al. **Habitat selection and site fidelity of Cope's Gray Treefrog (*Hyla chrysoscelis*) at the aquatic-terrestrial ecotone**. *Journal of Herpetology*, 2008, 42.2: 378-385.

POUGH, F.H.; JANIS, C.M.; HEISER J.B. **A vida dos vertebrados**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

ROBERTS, B.K. et al. Bufo marinus intoxication in dogs: 94 cases (1997-1998). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.216, n.12, p.1941-1944, 2000.

SANTOS-FITA, Dídac; COSTA-NETO, Eraldo Medeiros. **As interações entre os seres humanos e os animais: A contribuição da etnozootologia**. *Revista Biotemas*, 2010.

SBH –Sociedade Brasileira de Herpetologia. Brazilian amphibians – **List of species**. Accessible at <http://www.sbherpetologia.org.br> (último acesso em 15/11/2014).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HERPETOLOGIA - SBH. 2012. **Lista de anfíbios do Brasil**. <http://www.sbherpetologia.org.br> (Acesso em 12/01/2016).

TEMPONE, Andre Gustavo, et al. **Antileishmanial and antitrypanosomal activity of bufadienolides** isolated from the toad *Rhinella jimi* parotoid macrogland secretion. *Toxicon*, 2008.

TOLEDO, RC.; JARED, C. **Cutaneous granular glands and amphibians venoms**. *Comp. Biochem. Physiol.* [periódico online] 2005; 111 (1):Disponível em: <http://www.zoologia.ufam.edu.br/Aulas%20Vertebrados/VenenosAnfibios.pdf>. Acesso em 20. Jan.2016

VIEIRA, D. M. L. **Taxonomia e ilogenia molecular do grupo *Rhinella margaritifera* (Amphibia, Anura, Bufonidae) da Amazônia brasileira**. 2010. 124 f. Dissertação (Mestrado em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva) – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, 2010.

ZUG, GR.; VITT, LJ.; CALDWELL, JP. **Herpetology, An introductory Biology Of Amphibians and Reptiles**. Califórnia/UsA: Academic Pres; 2001.



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA
“JOSÉ ALBANO DE MACEDO”**

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
 () Dissertação
 Monografia
 () Artigo

Eu, Joseley Oliveira de Sousa,
 autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de
 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar,
 gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação
Estudo de Revisão sobre os componentes farmacológica-
 mente ativos da gândula paratiroide de bufonídeos (AUPHIBIA: ANURA)
 de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título
 de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 12 de maio de 20 17.

Joseley Oliveira de Sousa
Assinatura