



EFEITO DO ESTEVIOL NA TERMORREGULAÇÃO DE RATOS DURANTE A FEBRE INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO.

Mariana F. Sapateiro (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Maria Paula M. Januário, André H. O. de Novaes, Cecília E. Mareze da Costa, Silvio C. Costa, Márcia N. Brito, Maria Ida B. Ravanelli (Orientador), e-mail: mibrspeziali@uem.br.

Universidade Est. de Maringá / Centro de Ciências Biológicas/ Maringá, PR.

Ciências Biológicas, Fisiologia

Palavras-chave: *Stevia rebaudiana*, inflamação, LPS

Resumo:

Atualmente, febre é tratada com drogas inibidoras de ciclooxigenases (COX), da classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES). No entanto, estas podem apresentar efeitos colaterais, como alergias e intolerâncias, especialmente em crianças. Estudos mostram que derivados de *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni apresentam ações anti-inflamatórias *in vivo* e *in vitro*. Este projeto avaliou se o esteviol apresenta efeito antipirético no modelo de febre induzida por lipopolissacarídeo (LPS). As medidas de temperatura corporal foram realizadas de forma contínua, a cada 5 minutos em animais acordados, tratados diretamente com esteviol pelas vias intraperitoneal e intravenosa ou em abordagem indireta, com esteviosídeo, por via intragástrica. Nenhum dos tratamentos alterou o perfil da febre induzida por LPS. Nossos dados em conjunto, sugerem que o esteviol não apresenta efeito antipirético.

Introdução

Estudos que utilizaram modelos *in vivo* evidenciaram potentes efeitos anti-inflamatórios dos derivados de estévia em ratos [1] e camundongos [2]. O tratamento com esteviosídeo foi capaz de inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias em diferentes linhagens de células intestinais [3] e monocíticas [4], por meio da inibição da ativação do fator de transcrição NF- κ B. O efeito anti-inflamatório do esteviol foi relatado em um único estudo *in vitro* utilizando células Caco-2 com a supressão da liberação de citocinas pró-inflamatórias induzidas por LPS [5]. O presente trabalho teve como objetivo avaliar se o esteviol, principal metabólito hepático dos glicosídeos extraídos



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico

PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior



da estevia, apresenta efeito antipirético utilizando o modelo de febre induzida por LPS em ratos.

Material e métodos

Ratos Wistar machos (80-90 dias), anestesiados com ketamina/xylazina (100 e 10 mg/Kg; i.p.) foram submetidos à laparotomia para implante de termômetro abdominal e cateter na veia jugular, quando necessário (protocolo 2). A Tc foi registrada continuamente a cada 5 min nos animais acordados. Experimentos realizados entre 8 e 17h. Temperatura ambiente de $24 \pm 1^\circ\text{C}$. Em cada protocolo (vide legendas das figuras), os animais foram divididos em 4 grupos que receberam os seguintes tratamentos: 1- apenas veículos (controle eutérmico), 2-LPS+salina (controle febre), 3- LPS+veículo e 4-LPS+esteviol ou esteviosídeo, nas seguintes doses, vias e volumes: **LPS:** 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (i.p.) ou veic. salina apirogênica, 0,15mL/Kg (i.p.); **Esteviol/DMSO:** 50mg/Kg (i.p.) ou veic. DMSO 100%, 0,1 mL/Kg (i.p.); **Esteviol-BSA:** 25mg/Kg (i.v.) ou veículo BSA (1.3g/Kg, 1.2mL/Kg (i.v.)). **Esteviosídeo:** 50 ou 100mg/Kg (i.g.) ou veic. DMSO 3%, 2.2mL/Kg (i.g.). Análise Estatística: ANOVA de duas vias para medidas repetidas, seguida de pós-teste de Bonferroni.

Resultados e Discussão

Em todos os protocolos o tratamento com LPS por via intraperitoneal na dose de 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (i.p) causou um aumento médio de temperatura corporal de aproximadamente 1.4°C no pico da resposta febril. Na **Figura 1**, vemos que o tratamento com esteviol/DMSO 50mg/Kg (i.p.), 30 minutos após o LPS, não alterou o perfil da febre induzida por LPS.

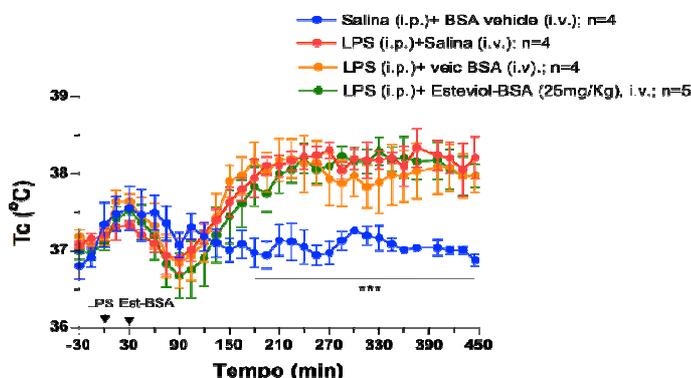


Figura 1. Efeito do tratamento intraperitoneal com esteviol/DMSO (50mg/Kg) na febre induzida por LPS. Esteviol/DMSO vs veículo: $p=0.1981$, $n=4$; LPS vs salina: $***p<0,001$, $n=4$.





Os dados da **Figura 2** mostram o uso do esteviol intravenoso complexado à albumina (BSA) como estratégia para melhorar a baixa solubilidade do esteviol em meio aquoso. Porém, o tratamento com esteviol-BSA 25 mg/Kg (i.v.) 30 minutos após o LPS não foi capaz de atenuar a febre induzida por LPS.

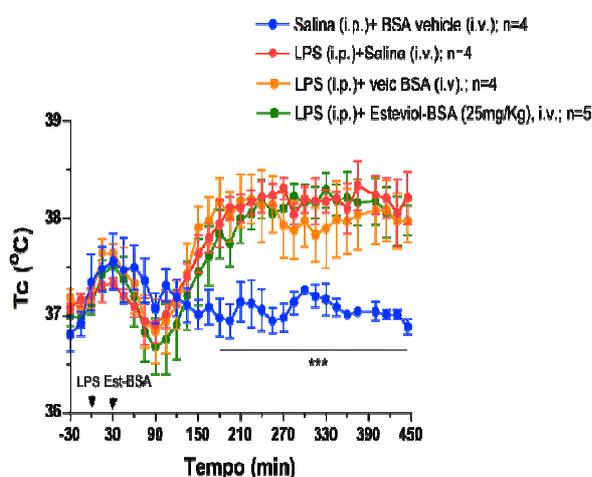


Figura 2. Efeito do tratamento intravenoso com esteviol-BSA (25mg/Kg) na febre induzida por LPS. Stv-BSA vs veículo: $p=0.8171$, $n=4-5$; Saline vs LPS: $***p<0,001$, $n=4-5$.

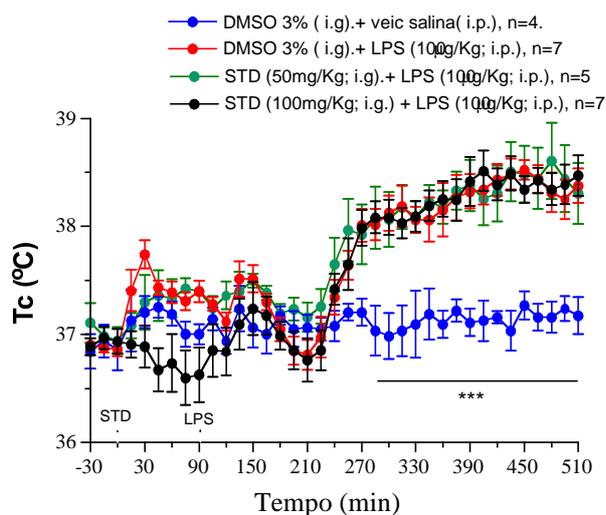


Figura 3. Efeito do pré-tratamento intragástrico com esteviosídeo (50 ou 100mg/Kg) na febre induzida por LPS. STD 50mg/Kg vs veículo: $p=0.6651$, $n=5-7$; STD 100mg/Kg vs veículo: $p=0,3124$, $n=7$; Saline vs LPS: $***p<0,001$, $n=4-7$.





No terceiro protocolo, utilizamos uma abordagem indireta, o tratamento intragástrico com esteviosídeo 2 horas antes do tratamento com LPS (**Figura 3**). Este protocolo baseou-se em dados na literatura que demonstram que o esteviosídeo é metabolizado pela microbiota do cólon em esteviol, sendo somente este último encontrado na circulação após 2h do tratamento intragástrico [5]. Como pode ser observado, o pré-tratamento intragástrico com esteviosídeo 50 e 100 mg/Kg (i.g.) não alterou a resposta febril ao LPS.

Conclusões

Tanto a administração direta de esteviol, quanto o pré-tratamento intragástrico com esteviosídeo (método indireto) não apresentaram efeito antipirético utilizando o modelo de LPS em ratos.

Agradecimentos

Prof. Nilton A. Brito, pela colaboração. CNPq e Fundação Araucária pela concessão da bolsa.

Referências

1. BUNPRAJUN, T *et al.* Stevioside enhances satellite cell activation by inhibiting of NF- κ B signaling pathway in regenerating muscle after cardiotoxin-induced injury. **J Agric Food Chem.** v.60, p.2844-2851, 2012.
2. YINGKUN N *et al.* Stevioside protects LPS- induced acute lung injury in mice. **Inflammation.** v.36, p.242-250, 2013.
3. BOONKAEWWAN, C; BURODOM A. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and steviol on colonic epithelial cells. **J Sci Food Agric.** v.1 p.3820-5, 2013.
4. BOONKAEWWAN, C *et al.* Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and its metabolite steviol on THP-1 cells. **J Agric Food Chem.** v.54, p.785-789, 2006.
5. KOYAMA, E *et al.* Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. **Food Chem Toxicol.** v.41, p.875-83, 2003.

