

Estes resultados demonstram que durante as quantificações, os extratos de *S. adstringens* e de *C. brasiliensis* apresentaram uma significativa interferência sobre a curva de parasitemia, pela cepa Y de *T. cruzi*, reduzindo o número de parasitos circulantes no sangue, porém não se obtendo uma taxa de mortalidade total (Figura 1). Assim os extratos dessas espécies podem vir a ser novas alternativas no controle de parasitoses, tornando-se relevante principalmente na doença de Chagas em que há uma incessante busca por um tratamento eficiente em que haja menores efeitos tóxicos ao hospedeiro.

Referências

- ¹ Brener, Z. 1961. Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas. Tese de Docência livre. Faculdade de Odontologia e Farmácia de Minas Gerais. Belo Horizonte, 99p
- ² Carvalho, L.H. Antimalarial activity of crude extracts from brazilian plants studied in vivo in *Plasmodium berghei* infected mice in vitro against *Plasmodium faciparum* in culture. Brazilian J. Med. Biol. Res. (24):1113-1123, 1991
- ³ Haslam, E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs and medicines: possible modes of actions. *Natural Products Reports*, United States, 59(2):205-220, 1996
- ⁴ Scalbert, A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*, Great Britain, 30(12): 3875-3883, 1991

O *Phyllanthus niruri* L. induz caliurese dissociada da diurese e da natriurese em ratos acordados

Carmen de Castro-Chaves^{1*}; Ana Maria Ferreira Cunha²; Gustavo Michel da Cunha Cruz²; Delanie Viana de Oliveira³

¹ Laboratório de Fisiologia Renal-LAFIRE, Departamento de Fisiologia e Farmacologia-CCB, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, PE, Brasil

² Bolsistas de Iniciação Científica CNPq-PROFESQ

³ Bolsista de Mestrado da CAPES

cchaves@npd.ufpe.br

Resumo

A validação do *P. niruri* L. como diurético, ratos acordados em gaiolas metabólicas receberam o infuso a 3% (INF3%) e 5, 10, 25 e 50 mg/kg do extrato etanol: água, por 24, 5 e 3 h respectivamente. A densidade aumentou e a excreção (UV) de K⁺ na urina diminuiu com o INF3% agudo. As doses 5, 10 e 25 mg/kg alcalinizaram a urina, com caliurese na última. A função glomerular e tubular proximal, as UV de Na⁺ e K⁺ não mudaram com 25 mg/kg de *P. niruri* L.

O quebra-pedra, *Phyllanthus niruri* L., pertence à família Euphorbiaceae, contando com cerca de trezentos e quinze gêneros e oito mil espécies¹. É uma erva daninha, encontrada na África, Ásia e Américas², muito comum na planície litorânea³. Os seus constituintes químicos já estão bem estabelecidos, notadamente os taninos, flavonóides e lignanas².

Foram comprovadas suas ações antiviral na Hepatite B⁴ e urolitiásica⁵. Seu efeito diurético foi sugerido na Nigéria² e Brasil¹. O presente estudo visa comprovar a indicação diurética utilizando formas e doses do uso popular.

Material e Métodos

Foram usados ratos Wistar, adultos, machos, acordados e não restritos (ranr), mantidos em gaiolas metabólicas individuais (GMI) com coleta contínua de urina, durante 24, 5 e 3 h, em três protocolos. O infuso foi preparado vertendo 1 l de H₂O a 100 °C sobre 30 g da parte aérea do *P. niruri* e abafado até esfriar (INF3%). O extrato etanol-água (EtOH) foi obtido com 100 g da parte aérea seca, triturada, macerada durante 12 dias em álcool-H₂O 1:1 e evaporada em rotavapor, com rendimento de 25%. No protocolo 1 foram determinadas as ingestões líquidas e sólidas e o volume (V) e excreções urinárias de Na⁺ (U_{Na+}V) e K⁺ (U_{K+}V) durante 24 h, com o INF3%. Os ranr tiveram livre acesso à H₂O e ração - controle - (INFcont) e voltaram ao biotério. Cinco dias depois retornaram às GMI em protocolo

similar ao INFcont, ingerindo em vez de H₂O, o INF3% - estudo agudo – (INFAg). Voltaram novamente ao biotério, porém, ingerindo o INF3% durante cinco dias. Retornaram novamente às GMI ingerindo o INF3% - estudo sub-agudo - (INFSag), similar aos dois anteriores. No protocolo 2 foram medidos V, U_{Na+}V e U_{K+}V durante 5 h, após administração do EtOH. Os ratos foram expandidos com H₂O a 2,5 ml/100 g de peso corporal e dispostos nas GMI (EtOHcont), retornando ao biotério. O procedimento foi repetido a cada cinco dias, quando os mesmos ratos recebiam sucessivamente 5, 10, 25 e 50 mg/kg do EtOH de *P. niruri* na água da expansão (EtOH 5, 10, 25 e 50), intercalados por novos controles. No protocolo 3 foram avaliados V, U_{Na+}V, U_{K+}V, U_{Li+}V, o ritmo de filtração glomerular e a função tubular proximal, estes últimos pelos *clearance* de creatinina e de Li⁺^{6,7}, durante 3 h, após receberem 25 mg/kg do EtOH. Os dez ratos receberam: 0,6 µEq/kg de LiCl 14 h antes do experimento; H₂O a 30 e 20 ml/kg, 90 e 30 min prévios, sendo decapitados ao fim da coleta. Cinco ratos receberam H₂O - controle - (Clcont), sendo adicionados 25 mg/kg do EtOH à H₂O 30 min antes aos outros cinco ratos – experimental – (Cl25mg). O protocolo foi repetido com dez ratos.

A ingestão líquida (IL) e o volume urinário (V) foram medidos por volumetria e a ingestão sólida (IS) por gravimetria. A densidade (dens) e o pH (pHu) urinários foram determinados no refratômetro e voltímetro, respectivamente. As concentrações ([]) urinárias e plasmáticas de Na⁺, K⁺ e Li⁺ foram medidas em aparelho com eletrodo seletivo de íons e as de creatinina pelo método de Jaffé. As excreções urinárias foram calculadas multiplicando-se o V pelas [] de Na⁺, K⁺ e Li⁺ na urina, expressas em µEq/kg/24 h ou µEq/kg/5 h ou µEq/kg/3 h. Todos os valores foram corrigidos por 100 g de peso e por 24, 5 ou 3 h, segundo o protocolo e expressos em média±DP. Os *clearances* de creatinina e Li⁺ foram calculados pela fórmula $C = VU \times [y]u / [y]$, onde [y]u e [y]p são as concentrações urinárias e plasmáticas de creatinina ou Li⁺, em ml/min/100g. Para os cálculos da função tubular de Na⁺ foram usadas as fórmulas: Carga Filtrada = P_{Na+} x Ccr (µEq/min/100g); Reabsorção Fracional Proximal - RFRP_{Na+} = (CF-AD)/CF x 100; Reabsorções Fracionais Distais I - RFRD_{Na+}I = (AD-(U_{Na+} x VU)/AD) x 100 e II - RFRD_{Na+}II = (AD-(U_{Na+} x VU)/CF) x 100. A análise estatística foi realizada pelo “teste” de Student e pareado e análise de variância (ANOVA), e considerados significantes quando p<0,05.

Tabela 1. Ingestão líquida (IL) de H₂O (Cont) ou do infuso de *P. niruri* a 3%, agudo (INFAg) e sub-agudo (INFSag), densidade (D), volume (V) e excreções urinárias de Na⁺ (U_{Na+}V) e K⁺ (U_{K+}V), em 24 h, em ratos acordados não restritos

PARÂMETRO	Cont (n=5)	INFAg (n=5)	INFSag (n=5)
IL (ml/100g)	19,5±4,3	14,1±2,	17,7±3,0
D (mg/ml)	1026,4±6,5	1037,8±7,5*	1029,6±9,7
V (ml/100g)	7,8±2,6	5,0±1,4	7,6±3,5
U _{Na+} V (µEq/100 g/24 h)	299,4±65,1	261,±80,3	297,2±40,8
U _{K+} V (µEq/100 g/24 h)	456,4±132,1	322,6±80,3*	473,7±151,9

Resultados em média±DP; * p<0,05 com “t” de Student e pareado

Tabela 2. Densidade (D), volume (V), pH e excreções urinárias de Na⁺ (U_{Na+}V) e K⁺ (U_{K+}V) em 5 h em ratos pré-expandidos com H₂O a 2,5% do peso (Cont) e com 5, 10, 25 e 50 mg/kg do EtOH de *P. niruri* na H₂O (EtOH 5, 10, 25 e 50)

PARÂMETRO	Cont (n=5)	EtOH 5 (n=5)	EtOH10 (n=5)	EtOH25 (n=5)	EtOH50 (n=5)
D (mg/ml)	1006,0±0,9	1005,2±1,6	1006,4±0,5	1006,8±1,9	1006,0±1,9
V (ml/100g)	2,0±0,2	2,1±0,5	2,2±0,3	2,0±0,2	2,0±0,2
pH	6,5±0,1	7,3±0,5*	6,8±0,1*	6,6±0,1*	6,7±0,2
U _{Na+} V (µEq/100 g/5 h)	8,3±2,4	7,5±1,3	8,7±1,7	9,5±1,4	8,7±1,3
U _{K+} V (µEq/100 g/5 h)	21,9±6,8	36,4±21,8	34,4±14,6	44,4±10,9*	35,5±5,1

Resultados em média±DP; * p<0,05 com “t” pareado e ANOVA

Tabela 3. Densidade (D), volume (V), pH e excreções urinárias de Na⁺ (U_{Na+}V), K⁺ (U_{K+}V) e Li⁺ (U_{Li+}V), clearances de creatinina (Ccr) e Li⁺ (C_{Li+}) e transporte tubular de Na⁺: carga filtrada (CF), reabsorção fracional proximal (RFP), aporte distal (AD) e reabsorções fracionais distais I (RFD-I) e II (RFD-II), em 3 h, em ratos pré-expandidos com H₂O a 5% do peso (Cont) e com 25 mg/kg do EtOH de *P. niruri* adicionado à H₂O da expansão (EtOH25)

PARÂMETRO	Cont (n=8)	EtOH25 (n=6)
V (ml/100g)	17,0(4)	18,0(4)
U _{Na+} V (μEq/min/100 g)	18,7(10,3 x 10 ⁻²)	15,6(4,0 x 10 ⁻²)
U _{K+} V (μEq/min/100 g)	14,9(4,4 x 10 ⁻²)	14,6(5,4 x 10 ⁻²)
U _{Li+} V (μEq/min/100 g)	0,87(0,39 x 10 ⁻²)	0,52(0,04 x 10 ⁻² *)
Ccr (μl/min/100 g)	290,0(61,0)	280,0(40,0)
C _{Li+} ⁺ (μl/min/100 g)	40,0(8,0)	35,0(10,0)
CF _{Na+} (μEq/min/100 g)	43,3±7,4	43,6±5,4
RFP _{Na+} (%)	86,5±5,1	88,2±3,8
AD _{Na+} (μEq/min/100 g)	5,5±1,4	5,3±1,2
RFD _{Na+} - I (%)	97,7±0,8	97,3±0,79
RFD _{Na+} -II (%)	13,1±5	10,4±4,2

Resultados em média±DP; * p<0,05 com "t" de Student e "t" pareado

O aumento da densidade urinária com o INFAg ocorreu sem maior excreção de Na⁺ e K⁺, sugerindo excreção de um soluto não medido. A urina alcalinizou com 5, 10 e 25 mg/kg do EtOH de *P. niruri*, ocorrendo caliurese apenas com 25 mg/kg. A maior excreção de K⁺ e a menor de H⁺ sugerem envolvimento do trocador K⁺-H⁺ no ducto coletor cortical com maior secreção de K⁺⁸. As maiores densidades e excreção de K⁺ com 25 mg/kg neste protocolo determinaram a escolha desta dose para o estudo de função glomerular e tubular proximal. Contudo, a similaridade dos valores destas funções entre os ratos tratados e controles indica que os efeitos não decorrem de suas alterações, corroborado pela manutenção da diurese e excreções de Na⁺ e K⁺. A função tubular mantida impediu o aumento da carga de Na⁺ liberada para os segmentos distais, como demonstram suas reabsorções fracionais. Assim, em ratos acordados não restritos, pré-expandidos com água a 2,5% do peso, a dose de 25 mg/kg do EtOH de *P. niruri* é caliurética e alcaliniza a urina, mas sem diurese e natriurese.

Referências

- Santos, D. R. Chá de quebra-pedra na litíase urinária em humanos e em ratos. São Paulo, 1990. 157 p. tese (Doutorado em Medicina), Disciplina de Nefrologia, Escola Paulista de Medicina
- PDR for Herbal Medicines, 2. ed. New Jersey: Medical Economics, 2000. p. 91-92
- Lorenzi, H. Plantas daninhas do Brasil, 1. ed., p. 173. Nova Odessa, Editora do Autor, 1982

- Ott, M.; Thyagarajan, S.P.; Gupta, S.; *Phyllanthus amarus* suppresses hepatitis B virus by interrupting interactions between HBV enhancer I cellular transcription factors. *Eur. J. Clin. Invest.* 27: 908-15, 1997
- Melo, M. E.A.; Coelho, S.T.S.N.; Santos, D.R.; Ajzen, H.; Schor, N. Urolitíase experimental: avaliação do efeito do chá de quebra pedra (*Phyllanthus niruri*). *J. Bras. Nefrol.* 13: 26-29, 1991
- Thomsen, K. Lithium clearance as a measure of sodium and water delivery from the proximal tubule. *Kidney Int.*, 37 (S28): 10-16, 1990
- Amaro, C. R. P. R.; Padovane, C. R.; Gontijo, J. A. R.; Figueiredo, J. F. Avaliação da função tubular proximal utilizando o clearance de lítio no tratamento pela Ciclosporina A em ratos. *J. Bras. Nefrol.* 19: 369-375, 1997
- Al-Awqati, Q.; Beauwens, R. Cellular mechanisms of H⁺ and HCO₃⁻ transport in tight urinary epithelia. In: Windhager, E. E. (Ed.). *Handbook of Physiology*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 1992. Cap 8. p.323-350. V. 1. Section 8. Renal Physiology