

Estudo da atividade do látex do *Croton urucurana* Baill. sobre o trânsito gastrointestinal de camundongos

Luilma Albuquerque Gurgel^{1*}; Domingos Tabajara de Oliveira Martins²; Paulo Orlandi Mattos²; Vietla Satyanarayana Rao¹

¹ Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, C.P. 3157, 60430-270, Fortaleza, CE

² Departamento de Ciências Básicas da Saúde, FCM, Universidade Federal do Mato Grosso, 78060-900, Cuiabá, MT, Brasil luilma@fortalnet.com.br

Resumo

O presente trabalho tem como propósito avaliar uma possível atividade inibitória do látex do *Croton urucurana* Baill. sobre o trânsito gastrointestinal de camundongos, bem como tentar esclarecer os possíveis mecanismos de ação envolvidos em sua atividade. Foram utilizados os modelos de trânsito gastrointestinal normal e trânsito gastrointestinal estimulado por fisostigmina em camundongos. Os resultados obtidos mostram que o látex inibiu o trânsito gastrointestinal de camundongos, e, muito embora seu mecanismo de ação ainda não seja claro, seu efeito é independente da participação de mecanismo opióide, colinérgico, α_2 -adrenérgico ou nitriérgico.

A diarreia é definida como um aumento no número de evacuações, um aumento na fluidez das fezes e/ou a presença de sangue e muco nestas¹. Na medicina popular, muitas plantas são usadas como antidiarréicas. O látex eliminado de algumas espécies de *Croton* é utilizado na medicina popular no tratamento de câncer, reumatismo, feridas, úlceras, diarreia e também no combate à infecções^{2,3,4}. O presente trabalho tem como propósito avaliar uma possível atividade inibitória do látex do *Croton urucurana* (LCU) sobre o trânsito gastrointestinal, bem como tentar esclarecer os possíveis mecanismos de ação envolvidos em sua atividade.

O LCU nas três doses utilizadas, assim como a morfina (10 mg/kg), produziram significante ($p < 0,01$) inibição do trânsito gastrointestinal normal. Contudo, a inibição observada com o LCU não foi dose-dependente (Tabela 1). A naloxona antagonizou ($p < 0,01$) o efeito inibitório da morfina sobre o trânsito gastrointestinal, contudo, não foi capaz de reverter, de forma significativa, o efeito exercido pelo LCU (Tabela 2). A L-arginina também não foi capaz de alterar de forma significativa o efeito do LCU sobre o trânsito gastrointestinal (Tabela 3). A ioimbina antagonizou ($p < 0,01$) o efeito inibitório da clonidina sobre o trânsito gastrointestinal, contudo, não foi capaz de alterar de forma significativa o efeito inibitório do LCU (Tabela 4).

A naloxona, a L-arginina e a ioimbina, administradas isoladamente, não foram capazes de causar alteração significativa no trânsito gastrointestinal em relação ao grupo controle (Tabelas 2, 3 e 4).

Tabela 1. Efeito da administração oral do látex do *Croton urucurana* (LCU) sobre o trânsito gastrointestinal de camundongos

Tratamento (mg/kg)	% Percorrido	% de Inibição
Controle (veículo, 10 ml/kg, v.o.)	71,31 ± 3,82	-
Morfina 10, s.c.	13,81 ± 3,12 **	80,64
LCU 400, v.o.	44,15 ± 2,71 *	38,09
LCU 600, v.o.	44,56 ± 3,39 *	37,52
LCU 800, v.o.	46,14 ± 6,24 *	35,30

Os animais foram tratados e 1h após o tratamento .o. ou 30 min após o tratamento s.c. administrou-se o marcador (0,2 ml/animal, v.o.). Vinte minutos depois os animais foram sacrificados. Os valores representam a média ± E.P.M. da distância percorrida pelo marcador (%) e o percentual de inibição do trânsito gastrointestinal (n=08). * $p < 0,01$ e ** $p < 0,001$ comparado ao grupo Controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

Tabela 2. Efeito da naloxona sobre a atividade do látex do *Croton urucurana* (LCU) no trânsito gastrointestinal de camundongos

Tratamento (mg/kg)	% Percorrido	% de Inibição
Controle (veículo, 10 ml/kg, v.o.)	71,31 ± 3,82	-
Naloxona 2, s.c.	61,27 ± 7,43	14,07
Morfina 10, s.c.	13,81 ± 3,12 ^a	80,64
LCU 600, v.o.	44,56 ± 3,39 ^a	37,52
Naloxona 2, s.c. + Morfina 10, s.c.	41,21 ± 2,95 ^b	42,22
Naloxona 2, s.c. + LCU 600, v.o.	54,13 ± 7,99	24,10

Os animais foram tratados e 1h após o tratamento v.o. ou 30 min após o tratamento s.c. administrou-se o marcador (0,2 ml/animal, v.o.). Vinte minutos depois os animais foram sacrificados. Os valores representam a média ± E.P.M. da distância percorrida pelo marcador (%) e o percentual de inibição do trânsito gastrointestinal (n=08). ^a $p < 0,001$ comparado ao grupo Controle e ^b $p < 0,01$ comparado ao grupo tratado com morfina (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

Tabela 3. Efeito da L-arginina sobre a atividade do látex do *Croton urucurana* (LCU) no trânsito gastrointestinal de camundongos

Tratamento (mg/kg)	% Percorrido	% de Inibição
Controle (veículo, 10 ml/kg, v.o.)	68,50 ± 6,49	-
L-arginina 600, i.p.	56,76 ± 2,88	17,13
LCU 600, v.o.	38,46 ± 7,95 ^a	43,85
L-arginina 600, i.p. + LCU 600, v.o.	47,46 ± 2,33 ns	30,71

Os animais foram tratados e 1 h após o tratamento v.o. ou 30 min após o tratamento i.p. administrou-se o marcador (0,2 l/animal, v.o.). Vinte minutos depois os animais foram sacrificados. Os valores representam a média ± E.P.M. da distância percorrida pelo marcador (%) e o percentual de inibição

do trânsito gastrointestinal (n=08). ^ap<0,01 comparado ao grupo Controle e ^bp>0,05 comparado ao grupo tratado com LCU (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

Tabela 4. Efeito da ioimbina sobre a atividade do látex do *Croton urucurana* (LCU) no trânsito gastrointestinal de camundongos

Tratamento (mg/kg)	% Percorrido	% de Inibição
Controle (veículo, 10 ml/kg, v.o.)	74,90 ± 8,54	-
Ioimbina 1, i.p.	61,11 ± 2,04	18,41
Clonidina 0,1; v.o.	23,98 ± 3,12 ^a	67,98
LCU 600, v.o.	38,95 ± 4,67 ^a	47,99
Ioimbina 1, i.p. + Clonidina 0,1; v.o.	50,75 ± 5,85 ^b	32,24
Ioimbina 1, i.p. + LCU 600, v.o.	48,36 ± 4,75	35,43

Os animais foram tratados e 1h após o tratamento v.o. ou 30 min após o tratamento i.p. administrou-se o marcador (0,2 ml/animal, v.o.). Vinte minutos depois os animais foram sacrificados. Os valores representam a média ± E.P.M. da distância percorrida pelo marcador (%) e o percentual de inibição do trânsito gastrointestinal (n=08). ^ap<0,001 comparado ao grupo Controle e ^bp<0,01 comparado ao grupo tratado com clonidina (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

A administração de fisostigmina aumentou (p<0,05) a distância percorrida pelo marcador, quando comparado com o grupo controle normal (Tabela 5). O pré-tratamento dos animais com atropina ou com atropina em associação ao LCU diminuiu (p<0,05) a distância percorrida pelo marcador em relação ao grupo controle fisostigmina. A administração do LCU não alterou de forma significativa o efeito estimulatório da fisostigmina sobre o trânsito gastrointestinal.

Tabela 5. Efeito do látex do *Croton urucurana* (LCU) sobre o trânsito gastrointestinal estimulado por fisostigmina em camundongos

Tratamento (mg/kg)	% Percorrido	% de Inibição
Controle Normal (veículo, 10 ml/kg, v.o.)	61,32 ± 3,00	-
Controle Fisostigmina 0,25; i.p.	80,44 ± 4,22 ^a	-
Atropina 5, v.o. + Fisostigmina 0,25; i.p.	48,96 ± 7,34 ^b	39,13
LCU 600, v.o. + Fisostigmina 0,25; i.p.	77,80 ± 8,21	3,28
Atropina 5, v.o. + LCU 600, v.o. + Fisostigmina 0,25; i.p.	53,35 ± 10,12 ^b	33,67

Os animais foram tratados e imediatamente após o tratamento receberam uma injeção de fisostigmina (0,25 mg/kg, i.p.), com exceção do grupo controle normal que recebeu o mesmo volume de água destilada. Uma hora após o tratamento oral, administrou-se o marcador (0,2 ml/animal, v.o.). Vinte minutos depois os animais foram sacrificados. Os valores representam a média ± E.P.M. da distância percorrida pelo marcador (%) e o percentual de inibição do trânsito gastrointestinal (n=08). ^ap<0,05 comparado ao grupo Controle Normal e ^bp<0,05 comparado ao grupo Controle Fisostigmina (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

Estudos fitoquímicos anteriormente realizados mostraram a presença de saponinas, esteróides, alcalóides, antocianidinas e catequinas no LCU. Alguns destes compostos podem apresentar efeito antidiarréico, uma vez que estas substâncias precipitam as proteínas dos enterócitos e reduzem os movimentos peristálticos e as secreções intestinais^{5,6}. Os resultados mostram que o LCU reduz o trânsito gastrointestinal em camundongos, o que explica em parte seu uso popular como antidiarréico. Seu mecanismo de ação ainda não é claro, porém seu efeito é independente da participação de mecanismo opióide, nitriérgico, α_2 -adrenérgico ou colinérgico.

Material e Métodos

O LCU foi coletado na Fazenda Anael, no município de São Pedro da Cipa, MT, Brasil. A planta foi identificada pela Profa. Dra. Aline de Souza Oliveira (Departamento de Botânica/Museu Nacional do Rio de Janeiro) e pelo Prof. Dr. Germano Guarim Neto (Departamento de Botânica e Ecologia/Universidade Federal do Mato Grosso-UFMT). Uma amostra da planta

(excicata nº 21881) foi depositada no Herbário Central da UFMT. Para os experimentos, o LCU foi diluído em água destilada e a dose empregada foi expressa em termos do peso seco do mesmo.

Foram utilizados camundongos albinos Swiss-webster, machos, 25-30 g, mantidos em jejum de 15 h antes do início dos experimentos e recebendo água *ad libitum*.

O efeito do LCU sobre o trânsito gastrointestinal foi avaliado por método descrito anteriormente⁷. Este modelo foi realizado em três etapas para que pudéssemos avaliar um possível envolvimento do sistema opióide (1ª Etapa), do óxido nítrico (2ª Etapa) ou dos receptores α_2 -adrenérgicos (3ª Etapa) no efeito do LCU sobre o trânsito gastrointestinal.

Na primeira etapa os animais foram tratados com veículo (10 ml/kg, v.o.), morfina (10 mg/kg, s.c.) ou LCU (400, 600 e 800 mg/kg, v.o.). Outros dois grupos foram pré-tratados com naloxona (2 mg/kg, s.c.) 30 min antes do tratamento com morfina ou LCU (600 mg/kg, v.o.), um terceiro grupo foi tratado apenas com naloxona. Uma hora após o tratamento v.o. ou 30 min após

o tratamento s.c., os animais receberam o marcador (10% de carvão ativado e 5% de goma arábica; 0,2 ml/animal; v.o.), 20 min depois foram sacrificados por deslocamento cervical e a distância percorrida pelo marcador em relação ao comprimento total do intestino delgado foi expressa como percentagem. Na segunda etapa, os animais foram tratados com veículo (10 ml/kg, v.o.), LCU (600 mg/kg, v.o.), L-arginina (600 mg/kg, i.p.) ou L-arginina 30 min antes da administração do LCU. Uma hora após o tratamento oral ou 30 min após o tratamento i.p., os animais receberam o marcador para o cálculo da distância percorrida pelo mesmo. Na terceira etapa, os animais foram tratados com veículo (10 ml/kg, v.o.), clonidina (0,1 mg/kg, v.o.), LCU (600 mg/kg, v.o.) ou ioimbina (1 mg/kg, i.p.). Outros dois grupos foram tratados com ioimbina, antagonista α 2-adrenérgico, 10 min antes de clonidina ou LCU, nas mesmas doses. Uma hora após o tratamento oral ou 30 min após o tratamento i.p. foi administrado o marcador.

Para avaliarmos uma possível atividade anticolinérgica do LCU, utilizamos o modelo de trânsito gastrointestinal estimulado por fisostigmina, um inibidor da colinesterase. Os animais foram tratados oralmente com veículo (controle fisostigmina, 10 ml/kg), atropina (5 mg/kg), LCU (600 mg/kg), ou atropina em associação ao LCU. Imediatamente após o tratamento, os animais receberam fisostigmina (0,25 mg/kg, i.p.). O grupo controle normal foi tratado com veículo (10 ml/kg, v.o.) e recebeu água destilada (i.p.) em substituição à fisostigmina. Após 1 h do tratamento, os animais receberam o marcador.

Referências

- 1 Mathan V. I. Diarrhoeal diseases. *Brazilian Medical Bulletin* 1998; 54: 407-19
- 2 Itokawa H, Ichihara Y, Mochizuki M, Enomori T, Morita H, Shirota O, Inamatsu M, Takeya K. A cytotoxic substance from *Sangre de Grado*. *Chemical Pharmacology Bulletin* 1991; 39: 1041-2
- 3 Ubillas R, Jolad SD, Bruening RC, Kernan MR, King SR, Sesin DF, Barrett M, Stoddart CA, Flaster T, Kuo J, Ayala F, Meza E, Castañel M, Mcmeeke D, Rozhon E, Tempesta MS, Barnard D, Huffman J, Smee D, Sidwell R, Soike K, Brazier A, Safrin S, Orlando R, Kenny PTM, Berova N, Nakanishi K. SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of *Croton lechleri* (*Sangre de Drago*). *Phytomedicine* 1994; 1: 77-106
- 4 Murray CJL, Lopes AD. *Global Health Statistics*. World Health Organization: New York, 1996: 256-258
- 5 Okuda T, Yoshida T, Hatano T. New methods of analyzing tannins. *Journal of Natural Products* 1989; 52: 1-31
- 6 Gabriel SE, Davenport SE, Steagall RJ, Vimal V, Carlson T, Rozhon EJ. A novel plant-derived inhibitor of cAMP-mediated fluid and chloride secretion. *American Journal of Physiology* 1999; 279: G58-G63
- 7 Meli R, Autore G, Di Carlo G, Capasso F. Inhibitory action of quercetin on intestinal transit in mice. *Phytotherapy Research* 1990; 4: 201-1

Estudo clínico duplo-cego de extrato padronizado (BNT-08) das raízes de *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen: avaliação do efeito tônico em atividade física

Luís Carlos Marques^{1*}; Marcelo Árias Danucalov²; Fernando Torres²; José Carlos F. Galduróz²; Elisaldo L. A. Carlini³; Antonio Carlos Silva²

¹ Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo 5790, bloco T22, 87020-900, Maringá, PR

² Departamento de Fisiologia do Exercício, Universidade Federal de São Paulo, SP

³ Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil
lcmarques@teracom.com.br

Resumo

Realizou-se estudo clínico duplo-cego controlado com placebo, buscando-se comprovar os efeitos tônicos em atividade física atribuídos às raízes de *Pfaffia glomerata*. Foram triados 38 voluntários normais e realizou-se testes ergoespirométricos, com medição de VO₂ máximo, carga máxima atingida, frequência cardíaca submáxima e níveis sanguíneos de lactato no início e no fim do teste. Os voluntários receberam o extrato das raízes ou placebo por seis meses. Ocorreu apenas uma desistência no grupo placebo, não se verificou alterações clínico-laboratoriais e anotou-se manifestações mínimas de efeitos adversos. O teste ergoespirométrico realizado no início e no fim do estudo clínico não evidenciou alterações positivas ou negativas nos vários parâmetros analisados. Concluiu-se que, nos termos do protocolo utilizado e com o número de voluntários envolvidos, que o extrato padronizado das raízes de *Pfaffia glomerata* não promoveu benefícios aos voluntários em termos de aptidão e atividade física.

Abstract

This double-blind clinical study controlled with placebo, being looked for to check the tonic effects in physical activity attributed to the roots of *Pfaffia glomerata*. It was selected 38 normal volunteers and it took place ergoespirometric tests, with mensuration of VO₂ maximum, reached maximum load, frequency heart and blood levels of lactato. The volunteers received the extract of the roots or placebo for six months. It just happened a waiver in the group placebo, it was not verified clinical-laboratorials alterations and it scored minimum manifestations of adverse effects. The ergoespirometric test accomplished in the beginning and at the end of the clinical study it didn't evidence positive or negative alterations in the several analyzed parameters. It was ended that, in the terms of the used protocol and with the number of involved volunteers, that the standardized extract of the roots of *Pfaffia glomerata* didn't promote benefits to the volunteers in aptitude terms and physical activity.