

- electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience* 1999; 89: 901-7
- <sup>4</sup>Piedimonte G. Tachykinin peptides, receptors and peptidases in airway disease. *Experimental Lung Research* 1995; 21: 809-34
- <sup>5</sup>Moussaoui SM, Philippe L, Le Prado N, Garret C. Inhibition of neurogenic inflammation in the meninges by a non-peptide NK1 antagonist, RP67580. *European Journal of Pharmacology* 1993; 238: 421-4
- <sup>6</sup>Shepherd SL, Williamson DJ, Hill RG, Hargreaves RJ. The non-peptide neurokinin 1 receptor antagonist RP67580 blocks neurogenic plasma extravasation in the dura mater of rats. *British Journal of Pharmacology* 1993; 108: 11-12
- <sup>7</sup>Matsukado K, Sugita M, Black KL. Intracarotid low dose bradykinin infusion selectively increases tumor permeability through activation of bradykinin B2 receptors in malignant gliomas. *Brain Research* 1998; 792: 10-15

## Estudo da atividade antidiarréica e anti-secretória intestinal do látex do *Croton urucurana* Baill.

Luilma Albuquerque Gurgel<sup>1\*</sup>; Domingos Tabajara de Oliveira Martins<sup>2</sup>; Paulo Orlandi Mattos<sup>2</sup>; Vietla Satyanarayana Rao<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>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 por objetivo avaliar uma possível atividade antidiarréica e anti-secretória intestinal do látex do *Croton urucurana* Baill. justificando seu uso como antidiarréico. Foram utilizados os modelos animais de diarreia induzida por óleo de rícino e secreção intestinal induzida pela toxina da cólera. Os resultados sugerem que o látex apresenta atividade antidiarréica, confirmando seu uso popular. Muito embora seu mecanismo de ação não seja claro, seu efeito é independente da participação de mecanismo opióide ou nitriérgico.

Na medicina popular, muitas plantas são usadas como antidiarréicas sem nenhuma base científica. O látex eliminado de algumas espécies de *Croton* da América do Sul, é utilizado na medicina popular no tratamento de câncer, reumatismo, feridas, úlceras, diarreia e no combate à infecções<sup>1,2</sup>. A diarreia secretória causada por enterotoxinas ainda é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em muitos países tropicais<sup>4,5</sup>. Estas toxinas parecem funcionar estimulando a secreção transepitelial de cloro, aumentando assim a secreção de fluido por seu efeito osmótico<sup>6</sup>. Para que uma droga seja considerada antidiarréica, esta deve reduzir a secreção (ou aumentar a absorção) de água e reduzir a motilidade intestinal. Os nomes populares do *Croton urucurana* são muitos, dentre eles encontramos sangra d'água, urucurana, sangue-de-drago, capixingui e tapexingui.

Em experimentos anteriores realizados em nosso laboratório o látex do *Croton urucurana* (LCU) inibiu o trânsito gastrointestinal em camundongos. O presente trabalho tem por objetivo avaliar uma possível atividade antidiarréica do LCU nos modelos de diarreia induzida por óleo de rícino (OR) e secreção intestinal induzida por toxina da cólera (TC).

No modelo de diarreia em ratos, o LCU (600 e 800 mg/kg) retardou o aparecimento da diarreia com uma significativa ( $p < 0,01$ ) inibição durante as duas primeiras horas (Tabela 1). Nem naloxona, nem L-arginina foram capazes de alterar o efeito antidiarréico do LCU (800 mg/kg) (Tabela 2). No modelo de

diarréia em camundongos o LCU (600 e 800 mg/kg), assim como a loperamida, foram capazes de reduzir ( $p < 0,05$ ) a fluidez das fezes (Figura 1). Além disso, o LCU nas três doses administradas, assim como a loperamida, também reduziram ( $p < 0,05$ ) a quantidade de fezes eliminada pelos animais (Figura 2). No modelo de secreção intestinal, o LCU (600 mg/kg) e a clorpromazina (25 mg/kg) reduziram de forma significativa ( $p < 0,01$ ) o volume e secreção intestinal (Figura 3).

**Tabela 1.** Efeito do látex do *Croton urucurana* (LCU) no modelo de diarréia induzida por óleo de rícino em ratos

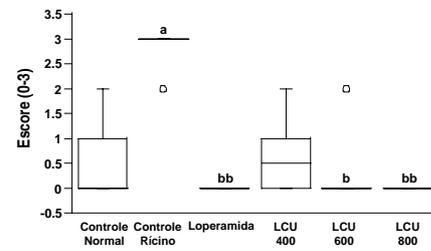
| Tratamento (mg/kg, v.o.)            | Animais com diarréia (%) |                  |     |     |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------|-----|-----|
|                                     | 1 h                      | 2 h              | 3 h | 4 h |
| Controle Normal (veículo, 10 ml/kg) | 0                        | 0                | 0   | 0   |
| Controle Rícino (veículo, 10 ml/kg) | 100 <sup>a</sup>         | 100 <sup>a</sup> | 40  | 10  |
| LCU 400                             | 60                       | 70               | 30  | 60  |
| LCU 600                             | 0 <sup>bb</sup>          | 20 <sup>b</sup>  | 30  | 10  |
| LCU 800                             | 0 <sup>bb</sup>          | 10 <sup>bb</sup> | 40  | 40  |

Os valores representam o percentual de animais que apresentou diarréia nos quatro períodos de observação após a administração do óleo de rícino ou azeite de oliva ( $n=10$ ). O grupo controle normal recebeu azeite de oliva (2 ml/animal, v.o.) 1h após o tratamento, os demais grupos receberam o mesmo volume de óleo de rícino. <sup>a</sup> $p < 0,001$  comparado ao grupo Controle Normal; <sup>b</sup> $p < 0,01$  e <sup>bb</sup> $p < 0,001$  comparado ao grupo Controle Rícino (ANOVA e teste do Qui-quadrado).

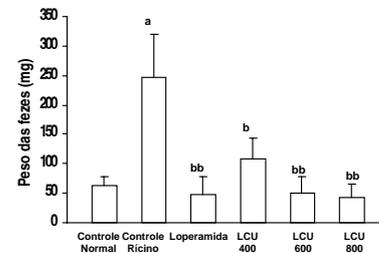
**Tabela 2.** Efeito da naloxona e L-arginina sobre a ação do látex do *Croton urucurana* (LCU) no modelo de diarréia induzida por óleo de rícino em ratos

| Tratamento (mg/kg)                        | Animais com diarréia (%) |                  |     |     |
|---|--------------------------|------------------|-----|-----|
|   | 1 h                      | 2 h              | 3 h | 4 h |
| Controle Rícino (veículo, 10 ml/kg, v.o.) | 100                      | 100              | 40  | 10  |
| LCU 800, v.o.                             | 0 <sup>aa</sup>          | 10 <sup>aa</sup> | 40  | 40  |
| L-arginina 600, i.p.                      | 100                      | 100              | 50  | 10  |
| L-arginina 600, i.p. + LCU 800, v.o.      | 0 <sup>aa</sup>          | 50 <sup>ab</sup> | 40  | 20  |
| Naloxona 2, s.c.                          | 100                      | 100              | 30  | 40  |
| Naloxona 2, s.c. + LCU 800, v.o.          | 0 <sup>aa</sup>          | 0 <sup>aa</sup>  | 40  | 40  |

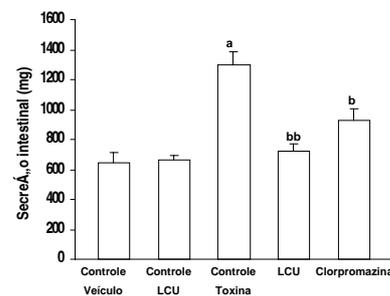
Os valores representam o percentual de animais que apresentou diarréia nos quatro períodos de observação após a administração do óleo de rícino ( $n=10$ ). <sup>a</sup> $p < 0,05$  e <sup>aa</sup> $p < 0,001$  comparado ao grupo Controle Rícino e <sup>b</sup> $p < 0,01$  comparado ao grupo tratado com LCU (800 mg/kg, v.o.) (ANOVA e teste do Qui-quadrado).



**Figura 1.** Efeito do látex do *Croton urucurana* (LCU) sobre a fluidez das fezes no modelo de diarréia induzida por óleo de rícino em camundongos. Os animais ( $n=6$ ) foram tratados oralmente com veículo (Controle Normal, 10 ml/kg), veículo (Controle Rícino, 10 ml/kg), loperamida (20 mg/kg) ou LCU (400, 600 e 800 mg/kg), 1h antes da administração de óleo de rícino (0,2 ml; v.o.). O grupo controle normal recebeu azeite de oliva. As caixas representam a distribuição dos escores obtidos 2 h após a indução da diarréia. <sup>a</sup> $p < 0,05$  comparado ao grupo Controle Normal; <sup>b</sup> $p < 0,05$  e <sup>bb</sup> $p < 0,01$  comparado ao grupo controle rícino (ANOVA e Teste Kruskal-Wallis).



**Figura 2.** Efeito do látex do *Croton urucurana* (LCU) sobre a quantidade de fezes eliminada no modelo de diarréia induzida por óleo de rícino em camundongos. Os animais ( $n=6$ ) foram tratados oralmente com veículo (controle normal, 10 ml/kg), veículo (controle rícino, 10 ml/kg), loperamida (20 mg/kg) ou LCU (400, 600 e 800 mg/kg), 1 h antes da administração de óleo de rícino (0,2 ml; v.o.). O grupo controle normal recebeu azeite de oliva. As colunas representam a média  $\pm$  E.P.M. da quantidade de fezes eliminada (mg), no intervalo de 2 h após a indução da diarréia. <sup>a</sup> $p < 0,01$  comparado ao grupo controle normal; <sup>b</sup> $p < 0,05$  e <sup>bb</sup> $p < 0,01$  comparado ao grupo controle rícino (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).



**Figura 3.** Efeito do látex do *Croton urucurana* (LCU) sobre a secreção intestinal induzida pela toxina da cólera (TC) em camundongos. Os animais ( $n=8$ ) foram tratados oralmente com veículo (controle veículo, 10 ml/kg) ou LCU (Controle LCU, 600 mg/kg) 1 h antes da administração de tampão Tris (0,4 ml/animal, v.o.), ou com veículo (Controle Toxina, 10 ml/kg), LCU (600 mg/kg) ou clorpromazina

(25 mg/kg) 1 h antes da administração de TC (15 mg/animal em 0,4 ml de tampão Tris, v.o.). As colunas representam a média  $\pm$  E.P.M. da secreção intestinal (mg). <sup>a</sup> $p < 0,001$  comparado ao grupo controle veículo; <sup>b</sup> $p < 0,01$  e <sup>bb</sup> $p < 0,001$  comparado ao grupo controle toxina (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

O LCU exerceu um potente efeito inibitório na diarreia secretória induzida pelo OR. Recentemente, tem sido sustentada a idéia de que o NO contribui para o efeito laxativo de drogas como o OR, a senna, a cascara, o bisacodil e o sulfato de magnésio<sup>7</sup>. O efeito anti-diarreico do LCU neste modelo de diarreia não foi antagonizado pelo antagonista opióide naloxona, indicando a não participação de mecanismo opióide. O pré-tratamento com L-arginina, substrato para a óxido nítrico-sintase, contudo, antagonizou parcialmente o efeito anti-diarreico do LCU. No modelo experimental utilizando TC, o LCU produziu significativa inibição da secreção intestinal, semelhante à observada com clorpromazina, uma droga conhecida por seu efeito anti-secretório em pacientes com cólera<sup>8</sup>. Os resultados deste estudo sugerem que o LCU apresenta potente atividade anti-diarreica.

### Material e Métodos

O LCU foi coletado na Fazenda Anael, município de São Pedro da Cipa, MT, Brasil. A planta foi identificada pela Profa. Dra. Aline de Souza Oliveira (Depto de Botânica/Museu Nacional do Rio de Janeiro) e pelo Prof. Dr. Germano Guarim Neto (Depto 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, LCU foi diluído em água destilada e a dose empregada foi expressa em termos do peso seco do mesmo.

Foram utilizados ratos Wistar (fêmeas, 160-180 g) e camundongos Swiss (machos, 20-25 g) em jejum de 15 h antes do início dos experimentos e com livre acesso a água.

Diarreia induzida por óleo de rícino em ratos: este modelo foi realizado de acordo com metodologia previamente descrita<sup>9</sup>. Os animais (n=10) foram tratados com veículo (controle normal, 10 ml/kg, v.o.), veículo (controle rícino, 10 ml/kg, v.o.), LCU (400, 600 e 800 mg/kg, v.o.), naloxona (2 mg/kg, s.c.) ou L-arginina (600 mg/kg, i.p.). Dois outros grupos foram pré-tratados com naloxona (2 mg/kg) ou L-arginina (600 mg/kg) 30 min antes do LCU (800 mg/kg) para verificarmos uma possível participação de mecanismo opióide ou nitriérgico na atividade do LCU. A diarreia foi induzida pela administração de OR (2 ml/animal, v.o.) 1 h após o tratamento v.o. ou 30 min após o tratamento i.p. ou s.c., o grupo controle normal recebeu azeite de oliva em substituição ao óleo de rícino. O percentual de animais que apresentou diarreia foi registrado a cada intervalo de 1 h, durante 4 h.

Diarreia induzida por óleo de rícino em camundongos: este modelo foi realizado de acordo com metodologia descrita anteriormente<sup>10</sup>. Os animais (n=6) foram tratados oralmente com veículo (controle normal, 10 ml/kg), veículo (controle rícino, 10

ml/kg), loperamida (20 mg/kg) ou LCU (400, 600 e 800 mg/kg), 1 h antes da administração de OR (0,2 ml/animal, v.o.). O grupo controle normal recebeu azeite de oliva em substituição ao óleo de rícino. Duas horas depois, foi atribuído a cada animal um escore indicando o grau de fluidez da fezes (0-3) e registrada a quantidade de fezes (mg) eliminada por cada animal.

Secreção intestinal induzida por toxina da cólera em camundongos: a atividade anti-secretória foi avaliada de acordo com método descrito anteriormente<sup>11</sup>, com pequenas modificações. Os animais (n=8) foram tratados oralmente com veículo (controle toxina, 10 ml/kg), LCU (600 mg/kg) ou clorpromazina (25 mg/kg) 1 h antes da administração de TC (15 g/animal em 0,4 ml; v.o.). A TC foi diluída em 50 mmol/l de tampão Tris (pH 7,4). Outros dois grupos foram tratados oralmente com água destilada (Controle Veículo, 10 ml/kg) ou LCU (Controle LCU, 600 mg/kg) 1 h antes da administração de 0,4 ml do tampão Tris, v.o. A secreção intestinal foi registrada (mg) como a diferença entre os pesos do intestino tomados antes e após a eliminação do fluido intestinal, 6 h após a administração da TC.

### Referências

- <sup>1</sup> Bettolo RM, Scarpati ML. Alkaloids of *Croton dracunculoides*. *Phytochemistry* 1979; 18: 520-0
- <sup>2</sup> 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
- <sup>3</sup> Murray CJL, Lopes AD. *Global Health Statistics*. World Health Organization: New York, 1996: 256-258
- <sup>4</sup> Bern C, Martinez J, De Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull. World Health Organ.* 1992; 70: 705-14
- <sup>5</sup> Clarke LL, Grubb BR, Gabriel SE, Smithies O, Koller BH, Boucher RC. Defective epithelial chloride transport in a gene targeted mouse model of cystic fibrosis. *Science* 1992; 257: 1125-8
- <sup>6</sup> Izzo AA, Gaginella TS, Mascolo N, Capasso F. Recent findings on the mode of laxatives: the role of platelet activating factor and nitric oxide. *TIPS* 1998; 19: 403-5
- <sup>7</sup> Rabbani GH, Greenough III, Holmgren J, Kirkwood B. Controlled trial of chlorpromazine as antisecretory agent in patients with cholera hydrated intravenously. *Brazilian Medical Journal* 1982; 284: 1361-4
- <sup>8</sup> Mascolo N, Izzo AA, Autore G, Barbato F, Capasso F. Nitric oxide and castor oil-induced diarrhoea. *Journal of Pharmacology Experimental Therapy* 1994; 268: 291-5
- <sup>9</sup> Izzo AA, Nicoletti M, Giannattasio B, Capasso F. Antidiarrhoeal activity of *Terminalia sericea* Burch ex. DC extracts. In: Capasso F, Mascolo N, editores. *Natural drugs and the digestive tract*. Roma: EMSI, 1992: 223-30
- <sup>10</sup> Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, Boucher RC, Stutts MJ. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in cystic fibrosis mouse model. *Science* 1994; 266: 107-9