

ESTUDO FARMACOLÓGICO DO *Cymbopogon citratus* (D.C.) STAPF.

MARIA DO SOCORRO CORDEIRO FERREIRA

---

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À COORDENAÇÃO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM FARMACOLOGIA COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FORTALEZA - 1984

FC-00002453-7

UFC	BIBLIOTECA CENTRAL
Nº.	518859
251 10 1 98	

03092  
001110

UFC	BIBLIOTECA CENTRAL
Nº.	1039
01 112 192	

Esta Dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários a obtenção do Grau de Mestre em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se a disposição dos interessados na Biblioteca Setorial da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho desta Dissertação é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética científica.

---

✓ Maria do Socorro Cordeiro Ferreira

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 29-02-84

---

Dr. Manassés Claudino Fonteles  
Orientador

---

Dr. Krishnamurti de Moraes Carvalho

---

Dr. Francisco José de Abreu Matos

*À Deus,*

por ter me dado forças de levar a  
termo mais esta batalha.

À memória do meu pai,  
*Vidal Ferreira,*  
meu mestre primeiro.

À *Zuleide*, minha mãe,  
meu suporte inabalável.  
Ao *Gabriel e Querubina*,  
meus queridos avós.

Aos meus irmãos,

*Gracy, Concita, Júnior,*

*Pedro (in memorian), Din*

*da, Bina e Niçoso, pela*

confiança e incentivo.

Aos meus amores *João José,*  
*Nathalie, Louise e João José II,*  
pela tolerância e sacrifício.

DEDICO

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Manassés Claudino Fonteles, pela orientação e apoio na elaboração deste trabalho.

À Profa. Glauce Socorro de Barros Viana, pela orientação na fase inicial deste trabalho.

Ao Prof. Vietla Satyanarayana Rao, pelo interesse e incentivo numa fase de transição do presente trabalho.

Ao Prof. Luiz Recamonde Capelo, *in memoriam*, pela solidariedade amiga ao longo desta jornada.

Ao Prof. Francisco José de Abreu Matos, por sua desinteressada colaboração.

Ao Prof. Afrânio Aragão Craveiro, pelo fornecimento do material botânico que possibilitou a realização deste trabalho.

Ao Prof. José Paulino Pinto de Barros, que me iniciou na Farmacologia (*in memoriam*).

Ao Prof. Krishnamurti de Moraes Carvalho, coordenador do Curso de Mestrado, pela sua decisiva participação na conclusão deste trabalho.

Aos colegas do Mestrado, Aline Alice Cavalcante de Albuquerque, Francisca Fátima Matos, Fernando de Queiroz Cunha, Manoel Odorico de Moraes Filho, Maria Gláucia Teixeira Gadelha, César Augusto de Lima e Forti, Nádia Mendonça Trompieri,

Marciano de Lima Sampaio e Maria Lúcia Gondim Porto, pela amizade, apoio, incentivo e companheirismo a mim dedicados.

À Secretária do Curso de Pós-Graduação Maria Vilani Alencar e Silva e à Secretária do Departamento de Fisiologia e Farmacologia Adelcir Oliveira Matos, pela colaboração amigável.

À Srta. Rita de Cassia Lima Sugette, pela acolhida fraterna com a qual sempre contei, e mais, pelo requinte com que trabalhou na datilografia dessa dissertação.

Aos Srs. Vicente Vasco de Sousa Coelho e José Valdir de Oliveira pelo afeto e solidariedade que sempre me dispensaram.

À Técnica de Laboratório Nísia Rodrigues de Sousa, pela colaboração esmerada e por sua amizade.

A todos os Professores, colegas e funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará pela amizade e colaboração recebidas.

À Fundação Universidade Federal do Piauí, por haver me proporcionado a oportunidade para a realização deste Curso.

Ao Programa de Capacitação de Docentes pelo suporte financeiro.

Enfim, a todas as pessoas, parentes e amigos que colaboraram de alguma forma para a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

	Página
1 - <u>INTRODUÇÃO</u> .....	1
1.1 - <u>Considerações gerais</u> .....	1
1.2 - <u>A Planta</u> .....	31
1.3 - <u>Objetivos</u> .....	41
2 - <u>MATERIAL E MÉTODOS</u> .....	42
2.1 - <u>Obtenção do Material de Estudo</u> .....	42
2.2 - <u>Testes Farmacológicos</u> .....	49
2.2.1 - Experimentos "in vivo" .....	49
2.2.1.1 - Efeitos comportamentais e toxicidade aguda ...	49
2.2.1.2 - Pressão arterial no cão .....	50
2.2.1.3 - Diurese no cão .....	51
2.2.1.4 - "Sleeping time" .....	52
2.2.2 - Experimentos "in vitro" .....	53
2.2.2.1 - Coração isolado de sapo .....	53
2.2.2.2 - Reto Abdominal isolado de sapo .....	54
2.2.2.3 - Útero isolado de rata .....	55
2.2.2.4 - Conduto deferente de rato .....	57
2.2.2.5 - Preparação isolada do nervo frênico-diafra - gma de rato .....	58
2.2.2.6 - Íleo isolado de cobaia .....	59
2.2.2.7 - Duodeno isolado de coelho .....	60
2.3 - <u>Tratamento Estatístico</u> .....	61
3 - <u>RESULTADOS</u> .....	62

	Página
3.1 - <u>Estudos Preliminares</u> .....	62
3.1.1 - Determinação da Toxidez .....	62
3.1.2 - "Screening" Farmacológico .....	65
3.2 - <u>Estudos em Musculatura Lisa</u> .....	73
3.2.1 - Duodeno Isolado de Coelho .....	73
3.2.2 - Útero Isolado de Rata .....	84
3.2.3 - Íleo Isolado de Cobaia .....	84
3.3 - <u>Ações do <i>Cymbopogon citratus</i> no Efeito Espasmogênico do Cloreto de Bário e do Cloreto de Cálcio</u> .....	91
3.3.1 - Cloreto de Bário em Duodeno Isolado de Coelho .....	91
3.3.2 - Cloreto de Cálcio em Tecido Uterino .....	91
3.4 - <u>Determinação do "Sleeping time"</u> .....	98
4 - <u>DISCUSSÃO</u> .....	105
5 - <u>CONCLUSÃO</u> .....	114
- <u>ABSTRACT</u> .....	116
6 - <u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> .....	118

## LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
1. Relação dos sintomas observados em camundongos pelo teste de toxidez aguda no período de 1 hora após a injeção do óleo essencial de <i>Cymbopogon citratus</i> .....	63
2. Sumário do Teste de Tainter realizado em camundongos suíços albinos.....	64
3. Inibição peristáltica promovida em duodeno isolado de coelho por hidrolato, pseudo-hidrolato e citral obtidos do <i>Capim-limão</i> ( <i>C. citratus</i> ).....	75
4. Inibição de uma dose de agonista padrão (ACh), em útero de rata, frente ao hidrolato, pseudo-hidrolato e citral obtidos do <i>Capim-limão</i> .....	87
5. Efeitos do citral, óleo essencial do <i>Capim-limão</i> em íleo isolado de cobaia na contratura produzida por diversos mediadores.....	88
6. Sumário do Teste da atividade do <i>Cymbopogon citratus</i> no tempo de sono realizado em ratos Hooded...	103

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. <i>Capim-limão</i> (Fazenda Experimental da UFCE).....	44
2. Aparelho extrator de óleos essenciais, modelo de Laboratório simplificado, segundo Cra <sup>veiro</sup> e col. (1976).....	46
3. Cromatograma do óleo essencial do <i>Cymbopogon citratus</i> (D.C.) Stapf. Fornecido pelo Departamento de Química Orgânica e Inorgânica do Centro de Ciências da UFCE.....	48
4. Avaliação farmacológica do <i>Cymbopogon citratus</i> (coração, frênico e deferente).....	67
5. Útero isolado de rata.....	69
6. Duodeno isolado de coelho.....	71
7. Duodeno isolado de coelho (curvas dose-resposta: hidrolato, pseudo-hidrolato e citral).....	77
8. Duodeno isolado de coelho (atividade do hidrolato de <i>Capim-limão</i> sobre o tonus muscular revelando uma alteração da linha de base com o aumento da dose).....	79
9. Duodeno isolado de coelho (curva dose-efeito mostrando o aparecimento de arritmia com o aumento da dose de citral).....	81
10. Duodeno isolado de coelho (gráfico mostrando o efeito de doses crescentes do <i>Cymbopogon citratus</i> no peristaltismo basal).....	83

Figura	Página
11. Útero isolado de rata (curvas dose-resposta: hidrolato, pseudo-hidrolato e citral),.....	86
12. Útero isolado de rata (gráfico mostrando os efeitos de doses crescentes de <i>Cymbopogon citratus</i> sobre o efeito máximo de dose padronizada de acetilcolina).....	90
13. Íleo isolado de cobaia (comparação da atividade do citral sobre o efeito de diversos mediadores (Acetilcolina, Histamina, Bradicinina e Serotonina),.....	93
14. Duodeno isolado de coelho (ação relaxante do <i>Cymbopogon citratus</i> sobre o espasmo induzido pelo cloreto de bário, citral e hidrolato).....	95
15. Duodeno isolado de coelho (gráfico mostrando o efeito do <i>Cymbopogon citratus</i> sobre a tensão muscular exercida por 5mg de cloreto de bário na preparação; citral e hidrolato).....	97
16. Útero isolado de rata (efeito do cloreto de cálcio sobre a inibição promovida pelo hidrolato de <i>Capim-limão</i> sobre a contratatura máxima de uma dose de acetilcolina previamente padronizada).....	100

17. Útero isolado de rata (gráfico mostrando a inibição promovida pelo cloreto de cálcio sobre o efeito do hidrolato do *Capim-limão* na tensão muscular exercida por uma dose de acetilcolina previamente padronizada)..... 102

## 1 - INTRODUÇÃO

### 1.1 - Considerações Gerais

A natureza e especialmente o reino vegetal é o nosso maior reservatório de drogas em potencial. Através dos séculos, milhares de plantas tem sido usadas na medicina tradicional e muitas delas representam o seu principal instrumento na terapêutica.

Há uma vasta documentação antiga sobre o uso das plantas na medicina tradicional. DIOSCORIDES (Pedanius Dioscorides de Anazarbus) em sua "Matéria Médica", obra considerada de muita influência em quase toda produção literária na medicina antiga, estuda várias plantas além de óleos, minerais, insetos, produtos animais e vinhos, tudo isso organizado em um coerente livro de farmácia e farmacologia que guardou sua utilidade por mais de 1.800 anos. Ele não apenas fornece numerosos detalhes da ciência farmacêutica na Grécia e Roma num tempo de rápido desenvolvimento e substantivo aumento no conhecimento da botânica e drogas, como também dá informações preciosas ligadas a linguagens antigas, sinônimos, usados nos mercados orientais (do Extremo Oriente, leste) por egípcios e romanos. E, mais importante ainda, Dioscorides experimenta uma me

todologia racional na farmacologia, emprega uma nova abordagem da botânica médica: a classificação das plantas de acordo com as propriedades dos seus derivados medicinais (Scarborough et al., 1982).

Os trabalhos de AVICENA (Abu Ali Ibn-Sina) abrangem as mais diversas áreas da medicina, notadamente aqueles sobre farmacologia geral e especial. À sua época, a consolidação e aproximação da medicina grega antiga, da persa e indochinesa possibilitaram, de um lado, uma difusão ampla das substâncias terapêuticas mais efetivas, e por outro lado, o aparecimento de opiniões contraditórias e errôneas sobre o efeito medicinal de preparados. Neste sentido, todos os conhecimentos sobre as propriedades farmacológicas e medicinais das substâncias baseavam-se praticamente em resultados de observações clínicas. Ele fez menção detalhada das características farmacognósticas e farmacoterapêuticas de 811 agentes terapêuticos (2º livro do "Canone"). Para não repetir as propriedades gerais dos preparados (carater da ação), ele descreve o efeito local, geral, direto específico, indireto abstrato, sinergista, antagônico, potencializador, cumulativo, secundário e outros tipos de efeitos dos medicamentos. Avicena descreve detalhadamente os métodos de avaliação farmacológica dos medicamentos "através do ensaio e através da comparação". Caracterizou cada medicamento não só por seus índices farmacológicos, mas também por uma série de características farmacognósticas. Elaborou os princípios de combinação das diversas substâncias

em medicamentos complexos e os métodos de preparação dos últimos. Num dos seus livros (o quinto) existe a descrição dos medicamentos complexos (contem até 70 componentes) e de outras receitas mais simples. Muitas receitas são magistrais e são denominadas pelo nome dos médicos que as prescreveram, como por exemplo, Hipócrates, Aristóteles, Galeno, Makhuru, Erasistrato etc. (Denisenko et al., 1980).

O uso das plantas para prevenir e curar doenças acompanha a própria história do homem. Na antiguidade, especiarias e cosméticos contribuíram para a prevenção das doenças, e, plantas medicinais e tóxicas eram cuidadosamente observadas e descritas. A obra de Dioscorides "Matéria Médica" provocou um grande impacto sobre o comportamento médico na Europa. Tornou-se um manual no início da medicina medieval, especialmente no norte dos Alpes onde homens eruditos eram mais ligados a dogmas e doutrinas que inclinados a observar cuidadosamente a natureza e desenvolver experimentos. Todavia, com HILDEGARD VON BIGGEN (Séc. XII) o estudo e o uso de plantas medicinais reviveu lentamente e culminou com herbários no Séc. XVI (Brunfels, Bock, Fuchs). Subsequentemente a botânica científica começou a desenvolver com cientistas como CASPAR BAUHIN (Séc. XVII), CARL LINNÉ (Séc. XVIII) e A.P. de CANDOLLE (Séc. XIX). Iniciando com o Séc. XIX a botânica medicinal, médica ou farmacognosia, diferencia-se da botânica pura e especializada por dedicar-se ao estudo de plantas medicinais e drogas naturais. A.P. de CANDOLLE iniciou e estimulou as pesquisas

fitoquímicas e farmacológicas com plantas medicinais porque era extremamente interessado no uso de caracteres químicos na taxonomia das mesmas. O rápido desenvolvimento da fitoquímica é ilustrado pelos alcalóides da papoula (*Papaver somniferum*: morfina e codeína), da casca da cinchona (são cultivadas várias espécies mas principalmente *C. ledgeriana*: cinchonina e seu enantiômetro cinchonidina e cupreína seguida da quinina e seu enantiômero quinidina, a média de alcalóides individuais na casca da cinchona é ligada ao genótipo da árvore produzida) e das folhas de coca (*Erythroxylum coca*: cocaína, que promove a mais poderosa anestesia local possível e sua molécula serve como modelo para o desenvolvimento de vários substitutos sintéticos, e outros como hygrina, cuscohygrina, tropacocaína e cinnamylcocaína). Logo após ser isolada da casca da quinina, a quinina se tornou o primeiro quimioterápico altamente ativo e a cocaína abriu o campo da anestesia local. Em 1655 os holandeses estabeleceram a primeira plantação de cinchona em Java. Com relação às folhas de coca, em 1888 já era possível demonstrar a elucidação da estrutura e síntese da cocaína. Por outro lado, a redescoberta das leis da hereditariedade de GREGOR MENDEL por CORRENS, VON TSCHERMAK e DE VRIES e o imediato lançamento da genética como uma ciência, abriu muitas novas possibilidades para produção de plantas de alta qualidade. Há uma necessidade urgente de se promover a conservação de "pools" de gens das plantas medicinais. Além disso, um

inventário poderia ser feito de todo conhecimento adquirido empiricamente pelo homem durante muitos séculos; a etnobotânica registraria conhecimentos locais sobre plantas antes que estes se perdessem para sempre. Um bem equilibrado conhecimento das propriedades medicinais de espécies de plantas e drogas naturais e preparações galênicas derivadas das investigações requeridas das pesquisas da farmacologia clínica e um adequado desenvolvimento da farmacologia de misturas complexas de tais plantas, drogas naturais e extratos (Hegnauer, 1978).

Das 250.000 a 500.000 espécies de plantas superiores que ocorrem no mundo, há uma estimativa de que apenas 5-10 % tem sido investigada do ponto de vista de seus constituintes químicos como também de sua atividade biológica. O conhecimento empírico de plantas medicinais e tóxicas tem sido obtido em todo o mundo por nossos ancestrais e passado de uma geração a outra por tradição oral (principalmente). Muitas destas plantas se encontram atualmente entre as mais importantes plantas medicinais e de um grande número delas foram isolados seus compostos ativos e introduzidos na medicina nos primórdios do Séc. XIX; como exemplo podemos citar: morfina (1803), quinina (1819), atropina (1831), papaverina (1848), cocaína (1860), digitoxina (1869) e pilocarpina (1875). Isto teve continuidade neste século pelo isolamento de outros componentes importantes de plantas medicinais e drogas naturais, tais como a ergo

tamina (1918), lobelina (1921), digoxina (1930), reserpina (1931), tubocurarina (1935), ergometrina (1935), seunçosides (1949) e as vitaminas. (Svendensen et al., 1982).

A era do antibiōtico começou nos anos 40 com uma notável revolução no tratamento das doenças infecciosas. A penicilina surgiu não apenas como um dos mais efetivos antibiōticos de todos os tempos, mas também como o mais seguro. Os antibiōticos não são certamente encontrados nas plantas medicinais, mas nos micro-organismos. Contudo, a descoberta de tão importantes produtos naturais tem um notável alcance reforçando a opinião de que a perspectiva da busca de novas drogas e drogas potenciais no reino vegetal seria promissora. Enquanto que na Europa e América do Norte em torno de 50% de todas as drogas usadas na terapia são de produtos naturais (quando calculadas com base no seu valor de produção), em outras partes do mundo tais como África, América do Sul e Ásia, onde vive a maioria da população mundial, esta percentagem é muito mais elevada.

Em extensas áreas do mundo a população conta apenas com drogas de ocorrência natural. O papel dos produtos naturais na terapia do mundo desenvolvido é, contudo, não limitado aos produtos já citados. Grandes grupos de drogas puramente sintéticas existe hoje em dia graças às drogas de ocorrência natural, as quais têm servido como modelo para as sínteses: salicina foi o modelo para os derivados do ácido salicí

lico, cocaína para muitos anestésicos locais sintéticos, atropina para muitos espasmolíticos e morfina para muitos analgésicos fortes. Enquanto originalmente os produtos naturais do reino vegetal eram aplicados na forma sob as quais eles ocorriam (como plantas frescas ou dessecadas ou parte de plantas), muito cedo foi iniciado o preparo de extratos e sua aplicação na terapia. Contudo, principalmente neste século, o isolamento de compostos ativos e sua aplicação sob a forma pura na terapia se tornou mais e mais comum. A razão para isto era completamente clara: compostos puros tem um efeito biológico constante, o qual não é influenciado por outros componentes (possivelmente com efeitos indesejáveis) os quais podem ocorrer no material da planta. Usando o composto puro é mais fácil obter uma dose exata e o controle analítico é mais facilmente executado. O desenvolvimento da química orgânica durante este mesmo período criou novas possibilidades para a elucidação da estrutura química dos compostos de ocorrência natural e juntamente com o desenvolvimento que se tem verificado nas ciências biológicas, abriu novas metas também para estudos sobre a relação entre a estrutura química e atividade biológica de tais compostos. Isto tornou possível o desenvolvimento de derivados das drogas naturais com propriedades químicas, físicas e terapêuticas melhores e modificadas. Também, o uso de tais compostos como modelo para a síntese de novas drogas, e, o uso deles como material de partida para a semi-sín-

tese de novas drogas (Svendsen et al., 1982).

Embora durante os últimos 25 anos um extensivo "screening" de mais de 100.000 diferentes extratos de plantas superiores tenha sido realizado para a atividade antitumoral "in vitro" no Instituto Nacional do Cancer nos Estados Unidos, um "screening" sistemático destas plantas não tem sido executado para outras atividades biológicas. É necessário para tais investigações que se organize uma equipe multidisciplinar consistindo de botânicos, farmacognosistas quimicamente orientados e farmacologistas. Como todos que tomam parte nestes projetos têm um diferente "background" educacional e usam uma linguagem técnica diferente, o sucesso da equipe depende inteiramente da qualidade e responsabilidade de cada participante, os quais seriam comandados pelo farmacognosista-químico (Malone, 1981).

Ainda segundo Malone (1981) as vantagens da descoberta de novas drogas protótipos em um programa de pesquisas em produtos naturais, baseado em um exame completo dos princípios etnofarmacológicos, são significativamente melhores que aquelas da descoberta de novas drogas protótipos num programa totalmente sintético. Uma droga protótipo é definida por Malone como aquela que tem uma aplicação médica completamente diferente. Sempre que tais drogas são descobertas, promovem uma notável alteração na medicina prática. Como exemplo podemos mencionar o impacto do curare na arte cirúrgica, o impacto dos antibióticos na mortalidade das doenças infecciosas e o impacto da reserpina no tratamento das doenças mentais. Uma droga protó-

tipo de ocorrência natural pode ser também usada como um modelo para síntese de análogos ou de novas drogas.

Apesar de uma percentagem relativamente baixa de espécies de plantas superiores da flora mundial ter sido quimicamente investigada, é conhecido que certas espécies de plantas pertencendo a determinado gênero ou famílias contêm constituintes farmacêuticos e medicamentos importantes. Por investigações químicas de outras espécies (relatadas botanicamente) tem sido encontrados resultados de valor. Assim, uma abordagem fitoquímica e quimiotaxonômica formaria as bases de uma série de importantes investigações.

Os excelentes resultados que se tem obtido na área de produtos naturais durante estas últimas décadas tem sido determinados, num sentido amplo, pelo desenvolvimento de outras ciências. Assim, o desenvolvimento das técnicas cromatográficas durante os anos 30 e 40 tiveram uma grande influência na química dos produtos naturais nas décadas de 50, 60 e 70. Nas pesquisas concernentes a drogas de ocorrência natural a introdução e aplicação das técnicas de separação cromatográficas tem sido a mais importante característica, porque provavelmente tais técnicas se mostraram muito eficientes. Cromatografia de camada-delgada, cromatografia gás-líquido e cromatografia líquida de alta pressão abriram novas vias e criaram novas possibilidades nas pesquisas, especialmente quando combinadas com espectroscopia de massa e de ressonância magnética nuclear de próton e carbono treze, para identificação e elucidação da estrutura dos compostos isolados.

Não apenas os micro-organismos mas também plantas superiores podem ser fontes importantes de compostos antimicrobianos. As dimensões da pesquisa realizada nesta área poderão ser ilustradas por algumas referências da literatura. OSBORN (1943) examinou mais de 2.300 espécies de plantas coletadas na Inglaterra. GEORGE e PANDALAI (1949), BHATNAGAR e DIVEKAR (1953), JOSHI e MAGAR (1953), NARASIMHA RAO e KURUP (1953), NARASIMHA RAO e colaboradores (1953) e VENKATESH e colaboradores (1953) investigaram plantas na Índia; As plantas chinesas, YANG e colaboradores (1953); as japonesas, OKAZAKI e colaboradores (1951), e, OKAZAKI e OSHIMA (1952); DROBOT'KO e colaboradores (1957), GORLENKO (1957), KARTASHOVA (1957), KOMAROVA (1957), TOKIN (1957) e YAKIMOV (1957) as plantas da União Soviética. Assim, têm sido executados estudos sistemáticos, preferencialmente sobre a atividade antimicrobiana de plantas com espécies da flora local em muitas partes do mundo. Em muitos casos tais investigações eram baseadas numa seleção daquelas plantas usadas na medicina tradicional da área. Uma quantidade de compostos antimicrobianos altamente ativos tem sido detectada e isolada através destes estudos, como também em investigações extensivas que eram realizadas no início da década de 50 por LUCAS e colaboradores (1951) e GOTTSHALL e col. (1949, 1950). (Svendsen et al., 1982).

Há uma crescente necessidade na terapia por drogas com atividade antivirótica. Assim, tem sido sugerido que produtos naturais seriam preferíveis aos agentes antivirais sintéticos

porque eles podem consistir de misturas de compostos, algumas das quais (talvez de diferente estrutura química) podendo ser ativas (Herrmann, 1981).

VLIETINCK montou um extensivo programa de pesquisa para detectar e isolar compostos antivirais de plantas superiores. A abordagem multidisciplinar do projeto no qual farmacologistas, químicos e virologistas tomam parte, tem conduzido aos mais interessantes resultados. Por "screening" em torno de 100 espécies de plantas de 73 gêneros e 43 famílias, 7 espécies foram encontradas com uma bem marcada atividade antiviral frente a 6 testes de virus usados, entre outros o virus da poliomielite, sarampo e herpes. Espécies de *Clivia* (Amaryllidaceae) mostraram muito boa atividade e poderia ser demonstrado que um alcalóide, licorina, era o responsável por isso. A licorina provavelmente bloqueia a síntese de proteína terminal dos virus. Este parece ser o motivo capaz de inibir a fixação das células tumorais no tecido (Ieven e colaboradores, 1978, Vandenberghe e colaboradores, 1978). Embora a quantidade de estudos de espécies de plantas superiores para detectar atividade antiviral ter sido tão limitada, parece existir uma justificativa suficiente para intensivos estudos nesta área especialmente desde que a atividade antiviral foi observada em muitas provas. Além disso é importante a possível relação entre a atividade antiviral e citotoxicidade antineoplásica. Apenas as pesquisas tendo prosseguimento fornecerão evidências suficientes para confirmar esta correlação (Svensen,

et al., 1982).

Na UNICEF/OMS reuniram-se cientistas para estudar "Caminhos alternativos encontrados para as necessidades básicas de saúde nos países desenvolvidos" (1973-1974) e resultou na publicação de uma reportagem ressaltando que apenas por volta de 15% deste povo tinha o benefício dos serviços de proteção à saúde nos termos de medicina "ocidental" ou medicina "científica moderna", os demais dependiam principalmente de seus sistemas tradicional e indígena nos cuidados com a saúde. Estes resultados foram examinados e com um pensamento no futuro da saúde dos povos do mundo é que a Organização Mundial de Saúde estabeleceu em 1976 um Programa para a Promoção e Desenvolvimento da Medicina Tradicional com os seguintes objetivos principais: a) favorecer uma abordagem realística da medicina tradicional no sentido de promover e contribuir além disso para os cuidados na saúde; b) explorar os méritos da medicina tradicional à luz da ciência moderna, condicionando-a para a máxima utilidade e efeitos práticos, e, desencorajar o que houver de prejudicial; c) promover a integração do conhecimento de comprovado valor e eficácia na medicina tradicional e ocidental (Lambo, 1980).

Atualmente, em muitos países, a medicina moderna tem substituído o uso de plantas por produtos sintéticos, mas é preciso também enfatizar que quase 30% das preparações farmacêuticas usuais são obtidas direta ou indiretamente das plantas. Além disso, é preciso reconhecer que em muitos países indus

trializados há um mercado paralelo (nem sempre em boas condições) de produtos de plantas (herbalismo), especialmente nos últimos anos com a atual onda de naturismo e movimentos ecológicos (Marini-Berttolo, 1967, 1969 a, b).

É importantíssimo porém que as plantas usadas como medicinais sejam eficazes, isto é, que elas contenham princípios biologicamente ativos, que elas sejam estocadas em condições tais que preservem seus princípios ativos por período de tempo razoável, que os princípios ativos estejam em concentrações adequadas e que não sejam tóxicas (Bonisson, 1973).

Marini-Bettolo (1980) quando falou sobre "os aspectos atuais do uso de plantas na medicina tradicional", numa reunião da OMS em 1979, não para apresentar os mais recentes resultados de suas pesquisas, mas, para determinar a melhor estratégia para o futuro do estudo sobre o uso das plantas na medicina, principalmente estabelecendo algumas normas para uma melhor e apropriada utilização das plantas medicinais, as quais são de fundamental importância nos países desenvolvidos. Primeiro de tudo, a eficácia e reprodutibilidade da atividade de uma planta pode ser estabelecida em todos os casos através de estudos antropológicos, botânicos, farmacológicos, químicos e clínicos. É muito importante ainda que seja a planta em questão convenientemente classificada e determinada, que sua atividade seja confirmada por testes farmacológicos e isolado seu princípio ativo. Concluiu ainda que a informação obtida através de um exame mais detalhado das plan-

tas seria mais valiosa para a medicina tradicional porque possibilitava estabelecer quais plantas são eficazes ou não. Além disso, a medicina moderna poderia encontrar algumas rotas importantes no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Da discussão destes pontos, ele ressalta, seria possível analisar uma lista de plantas medicinais identificadas como ativas, recomendar métodos para sua padronização, estabelecer metas para sua melhor utilização e uso apropriado, e eventualmente para desenvolver seu uso. Foram então sugeridas, com apoio de várias instituições internacionais, as seguintes metas para uma abordagem científica no estudo de plantas medicinais: a) identificação botânica e purificação da planta; b) prova de sua eficácia e segurança; c) identificação de seus princípios ativos, análise e padronização de diferentes grupos de plantas. Além do mais, teria que ser considerado uma adequada estocagem evitando contaminação.

Por outro lado, o pronunciamento do Prof. Dan N. Latum (1980), da África, ressalta que ali a tradição oral para a comunicação é estrangulada pelo sigilo do tratamento com plantas promovido pelos homens da medicina tradicional, fato que dificulta a obtenção de informações mais exatas sobre todos os aspectos diferentes do problema. Na Somália, o fato se repete, pois que as plantas usadas na medicina tradicional não tem sido completamente estudadas, havendo muitas dificuldades devido ao segredo mantido pelos curandeiros tradicionais (Elmi, 1980).

Sobre a América Latina, temos a discussão de Carlos Zolla (1980) que diz o quanto é difícil definir "medicina tradicional" considerando os diferentes pontos de vista da sociologia, medicina e antropologia contemporâneas. Mas, contudo, ele consegue estabelecer um entendimento de um amplo e complicado campo no qual nos referimos geralmente como medicina popular, folclórica, paralela, indígena ou tradicional. Considerando que cada cultura é característica de uma dada sociedade, a "arte de curar" constitui uma parte indivisível da cultura. O mundo contemporâneo tem testemunhado um desenvolvimento impressionante das diferentes formas da medicina como resultado da predominância de certos padrões culturais que envolvem aspectos sociais, econômicos e políticos. Mas nenhuma destas vias implica necessariamente no desaparecimento das manifestações médicas subjacentes locais. A sobrevivência destas manifestações é que objetiva nosso estudo. O desafio promovendo uma visão panorâmica em torno do estado de desenvolvimento da medicina tradicional em uma área tão extensa como a América Latina, pode ser abordado por delineamento dos principais fatores comuns que tem determinado cada aspecto particular da medicina tradicional.

Inicialmente, nós podemos considerar que diferentes sociedades na América partiram para diferentes níveis de desenvolvimento quando do primeiro contato estabelecido com o mundo europeu durante as primeiras décadas do Séc. XVI. Por exemplo, na América do Sul, a cultura dominante àquela época era

a da sociedade Inca, da qual teve um grau importante de conhecimentos médicos. Por outro lado, na América Central, os conhecimentos médicos indígenas são indubitavelmente representados pelas culturas Azteca e Maia. Países modernos em toda América refletem em uma via ou outra a influência daquelas culturas pré-hispânicas, e parece que os conhecimentos médicos indígenas têm sido melhor preservados naquelas regiões onde as sociedades locais realizaram substancial desenvolvimento na agricultura. A conquista do Continente Europeu e o período colonial que sucedeu, resultou na implantação de uma cultura nova e conduziu ao desaparecimento de muitos dos conceitos médicos indígenas; também iniciou um processo complexo de combinação de idéias - interculturação que constitui o ponto de partida para o entendimento da medicina tradicional da América Latina contemporânea. Contudo, por razões históricas, algumas áreas com menor contato com a nova cultura preservaram formas de tratamento mais marcadamente. De qualquer maneira, pelo menos 3 fatores tem sido considerados historicamente na sequência de entendimento das raízes culturais da medicina tradicional na América Latina contemporânea como um todo: a) as bases médicas indígenas; b) a influência cultural da medicina européia do Séc. XVI, através da expansão das sociedades daquela época; c) a importante influência cultural do Continente Africano na América.

A atual medicina tradicional na América Latina é o resultado das dinâmicas transformações ao longo de 300 anos, ha

vendo experimentado a evolução inerente a todos os processos culturais. Logo, é incorreto pensar sobre medicina tradicional como um produto estático de uma simples combinação de circunstâncias históricas; pelo contrário, a contínua interação com o mundo moderno é a maior característica deste processo. A medicina tradicional contemporânea tem incorporado assim muitos elementos através de um processo de contínua interculturalização. Zolla, no seu estudo sobre a medicina tradicional na América Latina, particulariza referências ao México, que como ele enfatiza, tem sido caracterizada por suas fortes raízes indígenas, especialmente no que diz respeito à existência de recursos terapêuticos entre os quais o uso de ervas é a característica dominante. Lá, a informação sobre o uso de ervas medicinais é obtida através de duas diferentes vias: a) dados bibliográficos, históricos que constituem o corpo principal da nossa informação computada; b) campo de trabalho etnográfico envolvendo "screening" ininterrupto de diferentes áreas geográficas do país com a colaboração de curandeiros e outros especialistas, e, profissionais da medicina tradicional. Estas informações são avaliadas pelo Departamento Etnobotânico (do Centro de Pesquisas) que concentra os dados antropológicos, botânicos e médicos. Esta é uma rota considerada básica antes de ter início qualquer projeto farmacológico ou químico, e também, assegura um elevado "feedback" entre o especialista devotado à busca de princípios ativos presentes nas plantas e o incessante campo de trabalho dos etnobotânicos. Este

programa de trabalho conduziu à criação de um banco de dados de plantas medicinais, único existente na América Latina e que contém informações sobre 5.000 plantas medicinais. Criou-se um herbário medicinal que contém em torno de 2.000 exemplares de plantas do México. O grupo químico e farmacológico mantém uma estreita ligação com o Departamento Etnobotânico do qual podem obter identificação correta de plantas acompanhada de completa avaliação do uso popular e propriedades atribuídas a todos exemplares sob estudos. Estabelecem-se aí também categorias de plantas para pesquisa farmacológica relacionada com aqueles problemas de saúde que tem prioridade no país. Assim, apenas aquelas plantas com possíveis efeitos gastrointestinais, abortivos, cardiotônicos, antibióticos e antidiabéticos são submetidas a estudo. As investigações químicas e farmacológicas são desenvolvidas num programa simultâneo de pesquisa. O principal objetivo de tais estudos é a avaliação das propriedades terapêuticas dos remédios populares; fato que envolve um trabalho científico necessário para estabelecer as propriedades de infusões, extratos etc, como são usados na medicina tradicional.

O isolamento dos princípios ativos é considerado uma etapa lógica no processo, mas não como o principal objetivo. Uma vez isolados os compostos ativos, é iniciada uma avaliação comparativa de suas propriedades, no que se refere à infusão como um todo. Durante o estudo fitoquímico é conduzida uma monitorização contínua das atividades farmacológicas com

todas as frações obtidas, evitando a completa e exaustiva análise daqueles compostos não relatados com a detecção inicial da atividade biológica. Os resultados deste quadro descrito muito resumidamente são significantes. Todos os anos uma média de 50 plantas medicinais são estudadas sob screening. Pelo menos 50% delas demonstram possuir atividade biológica relativa ao uso alegado pela população. Destas 25 plantas, 5 são incorporadas a projetos mais detalhados que incluem: separação do composto ativo puro, análise estrutural, toxicologia e testes farmacológicos mais completos da infusão original.

Na Colômbia, os aspectos botânicos de suas plantas vem sendo estudados (a fundo) desde o Séc. XVIII. Mas, embora plantas sejam usadas largamente na medicina tradicional naquele país, tem havido insignificante investigação de suas propriedades. Algumas pesquisas tem sido então iniciadas, tendo como suporte a existência do Herbário Nacional em Bogotá, onde encontram-se reunidos 180.000 exemplares pertencentes a 10.000 diferentes espécies (Gonzales, 1980).

De acordo com De Mello (1980), o Brasil tem uma longa tradição de medicina popular em suas diferentes áreas geográficas (Amazônia, montanhas, litoral etc.) e diferentes grupos culturais (Aruaque, Tupi Guarani). É único no mundo com tão interessante e importante variedade de flora, caracterizado por enorme diversidade de condições geográficas (da umidade da floresta Amazônica aos secos cerrados) com variação infinita de diferentes climas. A flora brasileira constitui-se indubita-

velmente de uma fonte rica de plantas com princípios ativos, conforme descoberta pelos primeiros botânicos naturalistas que exploraram seu solo e florestas virgens. Pode ser dito que uma destas plantas representou a riqueza do Brasil e sua madeira altamente apreciada fascinou os primeiros exploradores. Não é por acaso que o país é mencionado após uma planta, pau-brasil (*Caesapinea echinata*), a qual era usada na obtenção de uma substância-corante, brasilina. Entre as diversas plantas usadas com finalidades médicas que eram exportadas do Brasil no Séc. XVI e foram incluídas nas Farmacopéias e na prática médica da Europa, estava a ipecacuanha que contém os alcalóides antiprotozoóticos: emetina e cefalina. Correspondendo à variada distribuição de flora no território brasileiro há diferentes grupos étnicos. Noa Amazonas existe uma série de diferentes culturas, e, no restante do território, dois grandes grupos étnicos podem ser distinguidos: o Tupi, no Norte e o Guarani no Sul. Da medicina nativa da Amazônia são conhecidas preparações altamente eficazes, tais como o curare. Outras contêm benzil-isoquinoleína, substâncias icthiotóxicas, inseticidas e inúmeros alucinógenos. Documentos etnobotânicos da Amazônia têm sido preparados pelo Museu Goeldi em Belém assim como pelo Instituto de Pesquisas Agronômicas do Amazonas em Manaus. A enorme contribuição de missionários não poderia ser esquecida, particularmente dos irmãos Giocome e Bruzzi, que fizeram uma coleção importante de plantas e preparações pertencentes à inúmeras culturas nativas. Pesquisas

etnográficas e botânicas de outras áreas estão centradas principalmente nas Universidades do Rio de Janeiro e São Paulo . De fato, Departamentos de Química de alto nível lidando com substâncias naturais tem emergido durante os últimos vinte anos, em ambas Universidades. Na de São paulo sob a liderança de Otto Gottlieb e na do Rio de Janeiro sob o comando de Walter Mors e Benjamin Gilbert. Além destas, podemos enfatizar importantes centros de pesquisas e estudos representados pelo Instituto de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco, em Recife, fundada e dirigida por Oswaldo Gonçalves De Lima, que foi um dos primeiros a fazer pesquisas sobre princípios ativos de plantas. O Instituto de Antibióticos foi criado em 1952 por Gonçalves De Lima para que químicos, farmacologistas, microbiologistas e fisiologistas pudessem coletar experiências desde os tempos mais antigos sobre o uso popular de plantas, visando a cura de diversas doenças, e, a descoberta de novos antibióticos e agentes antitumorais. Portanto, o Instituto dos Antibióticos foi um dos primeiros centros de pesquisas etnobotânicas no Brasil. Ao lado destes principais centros de pesquisas, outros grupos também estão emergindo de outras Universidades, tais como o de Maceió (Alagoas), o grupo de Fortaleza (Ceará), de João Pessoa (Paraíba), e o de Belo Horizonte (Minas Gerais). Por exemplo, o estudo do folclore brasileiro, notadamente do nordeste, tem sido abordado recentemente pela Universidade de Alagoas, coletando os mais variados dados sobre o uso de plantas na medicina popular.

A medicina tradicional chinesa é uma sumarização extremamente rica de experiência adquirida pelo povo chinês em milênios de luta contra doenças. Esta é uma importante parte da cultura antiga do país e tem desempenhado um grandioso papel na salvaguarda da saúde do povo chinês e vitalidade da Nação. Existe documentação sobre medicina clássica registrando que há mais de 2.000 anos atrás o povo chinês já conhecia na sua experiência diária a utilidade de raízes, caules, folhas, flores, frutos e cascas de plantas, variadas partes do corpo de animais e muitas substâncias minerais na prevenção e cura de doenças. Exemplos são o uso da *Ephedra* para aliviar a asma, *Dichroa* para malária, *Coptis* contra desinteria, *Rhubarb* como laxativo, mercúrio, para curar doenças da pele, e assim por diante. A eficiência destas substâncias tem sido confirmada pela experimentação científica moderna. O exame da medicina tradicional e herbária tem sido o objetivo da investigação em todas as regiões da China por uma comissão interdisciplinar. Um herbário com 50.000 exemplares foi montado tendo 4.676 identificados e dos quais "A Matéria Médica Chinesa" colecionou e publicou dados em 4 volumes (Qicheng, 1980).

Durante a última década, investigações sistemáticas tem sido realizadas na China sobre mais de 2.000 plantas medicinais usadas na medicina tradicional daquele país. Plantas medicinais são extensivamente usadas na terapia e o reino vegetal é considerado da maior importância para a saúde pública e como uma importante área de pesquisa. Nos hospitais chineses,

os pacientes são tratados regularmente com plantas medicinais. A experiência clínica obtida por esta via tem sido avaliada por pesquisas concernentes a componentes ativos destas plantas (Svendsen et al., 1982).

É provável que tenha existido várias influências folclóricas na antiga medicina do Japão mas não existem registros históricos exatos. No Séc. XVIII a cultura chinesa foi introduzida no Japão e influenciou muitas áreas incluindo a medicina. Na verdade, já vinha se estabelecendo a medicina chinesa no Japão desde o Séc. XIV através de novas prescrições criadas na época por profissionais de experiência clínica, alguns livros publicados sobre Matéria Médica e ervas indígenas no Japão eram substituídas por aquelas indicadas nos textos. Assim o KAMPO, uma publicação derivada da velha medicina chinesa foi estabelecida no Japão e adotada por séculos, e, a procura por drogas de ervas não parou mais de crescer. Atualmente elas são utilizadas nas formas farmacêuticas tais como granulados e extratos, principalmente. Uma comissão especial tem avaliado e selecionado prescrições tradicionais pela sua eficácia e segurança para experiência clínica. As preparações do Kampo foram também aceitas para garantir cuidados na saúde nacional. Em torno de 80% das plantas usadas são importadas. A Farmacopéia Japonesa menciona 116 drogas naturais, a maioria de origem chinesa sob especificações estabelecidas e revistas pelo Comitê de Farmacopéia. No Japão, pesquisas de alta qualidade, as quais têm desenvolvido durante o último

século, tem parcialmente identificado o princípio ativo de drogas naturais e testes farmacológicos tem também sido adotados, embora existam limitações em métodos farmacológicos modernos. A manipulação de drogas herbárias é limitada a farmacêuticos licenciados a fim de garantir sua boa qualidade (Natori, 1980).

A importância de uma abordagem antropológica no estudo das plantas usadas em medicina tradicional é um fato patente. É do nosso conhecimento que nos primórdios da antropologia, monografias sobre povos exóticos sempre incluíam listas de nomes de plantas usadas localmente tanto como alimentos como para finalidades médicas. Mais recentemente, com o desenvolvimento de um tipo mais intensivo de pesquisas, a atenção dos antropologistas tem se voltado para os aspectos culturais do uso de plantas em vez da mera relação de seus nomes botânicos, com uma pequena nota sobre seus usos atuais. A abordagem antropológica para atender o problema, portanto, enfatiza os aspectos culturais. Realmente esta é uma atitude que tem desenvolvido muitíssimo o método de observação participante, um método usado atualmente na pesquisa antropológica. Poderíamos começar nos referindo ao Azade, região meridional do Sudão. Trata-se de uma população da África que melhor conhecemos, graças à intensiva e consistente pesquisa de Sir Edward E. Evans-Pritchard, um grande professor de análise antropológica. Seu livro "Feitiçaria, Oráculos e Magia das redondezas de Azade" é uma monografia clássica onde qualquer pessoa interessada no

estudo de plantas e seus usos na medicina tradicional encontraria máxima utilidade. Azade, literalmente significa árvore, madeira ou planta. Contudo, diz que "apenas aquelas plantas que unicamente tem uso no ritual e são cultivadas por finalidade de magia são constantemente consideradas como "Matéria Médica". Em outras palavras, remédios não são objetos naturais, mas artefatos humanos. A distinção entre "objetos naturais" e "artefatos humanos" é que vale menção. Azade faz uso de plantas como remédios enquanto eles contradizem ser objetos naturais. A afirmação é, sem sombra de dúvidas, paradoxal. O cientista olha os medicamentos como objetos naturais, o homem comum olha-os como produtos de sua própria seleção. Como planejarmos a solução do problema ? A resposta pode apenas ser encontrada numa abordagem interdisciplinar. Naturalmente não podemos considerar remédios como objetos naturais, mas temos visualizado no seu "background" cultural como produto do homem, visando seu uso para a saúde do homem. Realmente há alguns tipos de remédios que podem ser chamados místicos, por serem encontrados integrais no seu especial relacionamento com algumas divindades ou forças místicas. Em todo caso, a saúde do homem é sempre o principal objetivo. O homem, em outras palavras, emerge como o problema real, o objeto de nossa atenção e cuidado. Antropologicamente, a redescoberta da medicina tradicional e os esforços para análise no valor científico das plantas medicinais são parte do fenômeno geral da dinâmica e mudança cultural (Bernardi, 1980).

Recentemente um complexo estudo computadorizado foi elaborado para examinar as plantas que desempenham papel mais importante nas receitas prescritas (Medicina Oriental) para a cura de doenças específicas. Dez grupos de receitas foram investigadas e as plantas que mais frequentemente apareciam eram identificadas como "núcleos" de receitas complexas. Estas plantas importantes tem ações diferentes uma da outra e as demais possuem propriedades tônicas (Brekhman et al., 1981).

As plantas medicinais são a mais antiga fonte de drogas para o tratamento das enfermidades humanas. Sua reconhecida ação biológica conduziu o seu cultivo, desde a antiguidade, no Egito, Grécia, ao longo do Mediterrâneo e na China. Tais plantas eram inicialmente desenvolvidas em jardins, e, seu cultivo e distribuição para uso vinha a ser mais tarde uma responsabilidade da Igreja. Experiência obtida através milhares de anos conduzem assim as técnicas de cultivo e coleta das ervas medicinais de hoje (Farkas, 1980).

Através dos séculos plantas tem sido usadas por suas propriedades terapêuticas sem qualquer conhecimento a respeito da natureza de seus constituintes e isto ainda é verdade para muitas plantas. Por exemplo, a erva *lanata* é usada no Sri Lanka para o tratamento de cistites mas não existe ainda nenhum componente particular identificado desta planta. Também, *Taraxacum officinale*, conhecido de todos como tendo poderosas propriedades diuréticas ainda não teve um componente específico que comprove a sua eficácia terapêutica. Contudo, quando

tais plantas são examinadas quimicamente e seus constituintes isolados se mostrem farmacologicamente tóxicos é necessário ser cauteloso em torno de seu uso. Referência pode ser feita ao *Symphytum officinale* (Raiz de Confrei). As folhas e raízes contêm grande quantidade de mucilagem e alantoína; ambos encorajam o tratamento de feridas. Preparações desta planta tem sido usadas por centenas de anos sem algum registro evidente da atividade carcinogênica hepática. Contudo, hoje é conhecido, que raízes e folhas de Comfrey contem pequenas quantidades de alcalóides tendo um núcleo pirrolizidínico e que estes alcalóides quando administrados em animais promovem o aparecimento de câncer no fígado. Isto tem conduzido a debate e especulação em torno da expectativa do emprego das preparações de Comfrey (internamente, com particularidade). Alguns meses atrás o Professor Borkowski, Diretor do Instituto de Aperfeiçoamento de Drogas de Varsóvia, relatou que ao executar experimentos, usando alcalóides isolados e extratos de Comfrey, padronizou haver o mesmo conteúdo de alcalóides agindo sobre diferentes animais; os resultados deste trabalho não foram ainda publicados. Até este ponto, é patente que cautela deve ser usada na administração de extratos da raiz do Comfrey internamente, apesar de seu unguento poder ainda ser usado (Shellard, 1982) .

As pessoas são expostas a uma enorme variedade de plantas ornamentais, de toxicidade local e sistêmica as quais tem sido incompletamente documentadas. Dados estatísticos revelam que a ingestão de plantas venenosas se encontra na fai-

xa de 1 a 5% de todas as ingestões de materiais tóxicos por crianças. Embora exista pouca informação disponível sobre o envenenamento em adultos por plantas, uma pesquisa realizada por O'Leary (1964) mostra a predominância de envenenamento em crianças sobre adultos, particularmente com inúros cogumelos, frutos com sementes, nozes, sementes, folhas, flores, bulbos e raízes. Pelo menos 175 plantas e cogumelos são relatados haver sido ingeridos, mastigados ou provados, com pelo menos 51 deles tendo história de seres humanos envenenados. A incidência de ingestão das plantas venenosas do tipo ornamental doméstico, e o risco potencial envolvido pode, portanto, ser consideravelmente maior que o indicado por dados estatísticos correntemente disponíveis, desde que é frequentemente muito difícil documentar, devidamente, ingestões acidentais de plantas. Infelizmente, tentativa de identificação das plantas pode ser feita por telefone sob condições de emergência, e, a não ser que desenvolva um sério envenenamento, existe pouco ou nenhum trabalho no campo. Assim, mesmo apesar da planta poder ser conhecida botanicamente, existe relativamente pouca investigação fitoquímica e toxicológica na literatura pertinente. A maioria da literatura relata efeitos tóxicos em animais pastando em campos com plantas venenosas; os dados humanos são esparsos e incompletos. A escassez de informação relativa a plantas venenosas pode ser devido em parte à dificuldade nos especialistas da abordagem multidisciplinar do problema. Raramen

te hã profissionais de botãnica, bioquĩmica, farmacognosia , farmacologia, toxicologia, patologia... centrados conjuntamente sobre problemas desta natureza. Assim ẽ que, Der Merderosian et. al.(1976),desenvolveu uma investigaãõ de 30 diferentes gẽneros de plantas ornamentais domẽsticas no sentido de determinar a localizaãõ e natureza de toxinas potencialmente existentes e alguns efeitos danosos produzidos em animais de experimentaãõ. Diferentes partes das plantas foram testadas para alcalõides, glicosĩdios, esterõides, saponinas e glicosĩdios cianogẽnicos. Pelo menos 7 gẽneros mostraram detectãveis concentraãões de alcalõides. Os testes para glicosĩdios foram variãveis e havia uma indicaãõ de que vãrias espẽcies podiam conter componentes esterõides. Dezesseis gẽneros mostraram a presenãa de saponinas no teste de espuma. Nenhuma das espẽcies era claramente cianogẽnica. O screening biolõgico preliminar foi realizado em ratos e camundongos.

As plantas e seus produtos naturais tais como bãlsamo, terebentina e aromas quĩmicos encontrados nos perfumes e nas essẽncias, estãõ entre as causas mais comuns de dermatites de contato. Plantas sãõ industrializadas e estocadas sob uma enorme variedade de produtos quĩmicos. Sãõ distinguidos mais de 200 aminoãcidos derivados de plantas, quando comparados com 30 de mamĩferos. Sãõ conhecidos das plantas em torno de 11.000 compostos de ocorrẽncia natural. Das 500.000 espẽcies de plantas conhecidas, ao redor de 12.000 tem sido investigadas em laboratõrio. Hã provavelmente milhares de sensibili -

zantes químicos nas plantas. A quantidade de substância química particular produzida pelas plantas depende não apenas de fatores intrínsecos tais como constituição genética, parte da planta, idade e algumas vezes até sexo, mas também de fatores extrínsecos tais como clima, suprimento de umidade leve e fertilidade do solo. *Rhus toxicodendro* (veneno hera-madeira de carvalho) nos Estados Unidos e *Primula obconica* (primula) na Europa produzem muitos casos de dermatite de contato. Outras menos conhecidas mas significantes são plantas irritantes e alergênicas. Existem mais ou menos 6 tipos clínicos distintos de erupção causada por contato com diferentes tipos de vegetação, isto é, flores ornamentais, vegetais, ervas daninhas, serragens de madeiras comerciais, produtos de plantas e plantas fototóxicas. Sensibilidade a flores e arbustos da horta ocorrendo nos jardineiros e floristas usualmente estão restritas às mãos, antebraços, face e pescoço; ocorrem episódicas reações vesiculares agudas. Dermatites em cultivador profissional de flores usualmente não são atendidas por dermatologistas. Sensibilidade a vegetais e frutas produz dermatites agudas e crônicas, e, afeta donas-de-casa, fazedores de salada e jardineiros. Dermatites de erva daninha que afetam primariamente a superfície da pele exposta mas pode ser disseminada. Há uma extraordinária semelhança entre dermatite atópica e fotodermatites. Na América do Norte, dermatites de ervas inúteis (*Ambrosia*) primeiro ocorrem no verão mas podem vir a ser perenes. Dermatites de serragem afetam as pálpebras, face

pescoço e dobras de pele úmida tais como a área genital onde o pó da madeira se aloja. Casos brandos podem assemelhar-se a dermatites seborreicas. Dermatites de produtos de plantas naturais tais como terebentina, bálsamo e perfumes, apresentam padrões clínicos adicionais (Mitchell et al., 1977).

## 1.2 - A Planta

O *Cymbopogon citratus* Stapf (*Andropogon citratus* DC.) é uma planta da família das Gramíneas, uma das maiores famílias de Angiospermas e, provavelmente, a de maior importância econômica para o homem. As Gramíneas são plantas que existem em todo o mundo, ocupando vastas extensões de terra e muitas são cultivadas em larga escala como o trigo, milho, arroz, o sorgo, a cana-de-açúcar etc. Além destas, são bem conhecidos nesta família os diversos capins (Craveiro e col. 1981). Capim, é nome comum a inúmeras Gramíneas, geralmente forrageiras, a algumas Ciperáceas e raros representantes de outras famílias, quase sempre são plantas herbáceas (Loefgreen, 1923). Capim, conforme Batista Caetano, provem de *caãpi* ou *caã-piy*, mato fino, erva (Nogueira, 1879). O gênero *Cymbopogon* Spreng consiste de 85 espécies largamente distribuídas nos países tropicais e subtropicais. Em torno de 26 espécies são cultivadas em diferentes partes da Índia, do nível do mar até uma altitu

de de 14.000 pés (Thapa et al.,1971). A classificação das espécies de *Cymbopogon* da Índia foi feita no passado por Hackel(1889), Hooker (1896), Stapf (1906), Camus (1921) e Bor (1953). Mas, Gupta (1978), preparou uma chave artificial baseada nas 3 séries de Stapf(1906) (Séries A, B e C, respectivamente Schoenanthi, Citrati e Rusae, de diferenças morfológicas) como uma contribuição para a classificação das espécies Indianas de *Cymbopogon* Spreng.

Algumas gramíneas são cultivadas para a produção de óleo essencial. *Óleos essenciais são líquidos oleosos voláteis, dotados de aroma forte quase sempre agradável e extraídos de plantas por processos específicos*. Os óleos essenciais são usados em muitas indústrias para conferir aroma e odores especiais a inúmeros produtos tais como perfumes, cosméticos, sabonetes, desodorante, condimentos, doces etc. São empregados também para mascarar odores desagradáveis em ambientes de trabalho e instalações sanitárias além de serem também usados como solventes e como insumos em produtos das indústrias de plásticos, tintas, borrachas, inseticidas e outras. Muitos fornecem compostos de partida para síntese de outras substâncias úteis nas indústrias química e farmacêutica. Outros componentes têm propriedades farmacológicas e são usados como antibacterianos, analgésicos, sedativos, expectorantes, estimulantes e estomáquicos na composição de diversos medicamentos (Craveiro e col., 1981).

Embora os óleos essenciais ocorram em muitas plantas

distribuídas em 60 famílias, apenas cerca de 150 espécies são exploradas comercialmente para a produção do óleo (Guenther, 1972). Os óleos essenciais obtidos de várias espécies do *Cymbopogon* são usadas como tais na perfumaria. Menção pode ser feita àquelas espécies que são comercialmente cultivadas pela semelhança do óleo: *C. nardus* (Linn.) Rendle e *C. winterianus* Jowitt produzindo óleo de citronela, no Ceilão e Java, respectivamente, e contendo proporções variadas de citronelal, citronelol e geraniol; *C. martini* (Roxb) Wats. var. *motia* e *sofia* produzindo óleos de palmarosa e "gingergrass" respectivamente, sendo o geraniol seu principal constituinte (80% a 90% na var. *motia* e 35-65% na var. *sofia*) e *C. flexuosus* (Nees ex Stend) Wats. produzindo óleo de "lemongrass", o principal constituinte sendo o citral. Outras espécies que são de interesse comercial mas não são cultivadas em larga escala incluem *C. citratus* (citral), *C. jawarancusa* (piperitone), *C. travancorensis* (borneol), *C. nardus* var. *confertiflorus* (geraniol) e *C. caesius* (geraniol e álcool perílico). Inúmeros outros constituintes terpênicos os quais são relatados dos acima mencionados e de várias outras espécies de *Cymbopogon* incluem 1-canfeno, limoneno, terpineol, cânfora,  $\Delta^3$ -careno, d-perilaldeído, pineno, metil-heptenano, álcool tujílico, nerol, acetato de geranila, eugenol, metil-eugenol, farnesol, 3-hexen-1-ol, chavicol, butirato de geranila, citronelil-citronelato, eileniol, cardinol, cimbopol,  $\gamma$ -cadineno, iso-elemicina, elemicina e dicitroneloxida. As espécies deste gênero produzem óleos contendo

do uma grande variedade de terpenos, alguns como geraniol, citr<sup>o</sup>nelal e citromelol que sã<sup>o</sup> materiais importantes nos perfu<sup>m</sup>es, outros, como o citral, que  $\bar{e}$  usado para a s<sup>i</sup>ntese de vitamina A, enquanto outros, como o piperitona, necessita ser de<sup>s</sup>envolvido como mat<sup>e</sup>ria prima na s<sup>i</sup>ntese do mentol. Alguns ou<sup>t</sup>ros t<sup>e</sup>m de certo modo uma demanda comercial limitada como o nerolidol e  $\bar{a}$ lcool perililico, usados em combina<sup>o</sup>es de per<sup>f</sup>umes e a carvona de uso em medicina (Thapa et al., 1971).

O *Cymbopogon citratus*  $\bar{e}$  uma planta origin<sup>a</sup>ria da  $\bar{A}$ sia e subespont<sup>â</sup>nea nos pa<sup>i</sup>ses tropicais, sendo muito cultivada pa<sup>r</sup>a produ<sup>o</sup>ã<sup>o</sup> de  $\bar{o}$ leo essencial conhecido internacionalmente co<sup>m</sup>o  $\bar{o}$ leo de "lemongrass" ou ess<sup>e</sup>ncia de "lemongrass".  $\bar{E}$  um dos mais importantes  $\bar{o}$ leos essenciais. Grandes quantidades sã<sup>o</sup> usadas na obten<sup>o</sup>ã<sup>o</sup> de citral, seu constituinte principal. O citral  $\bar{e}$  utilizado como material de partida na prepara<sup>o</sup>ã<sup>o</sup> de impor<sup>t</sup>antes compostos qu<sup>i</sup>micos denominados iononas (um grupo muito importante de arom<sup>a</sup>ticos sint<sup>e</sup>ticos possuindo um forte e dura<sup>d</sup>ouro odor de violeta) e, ainda, na s<sup>i</sup>ntese da vitamina A ( $\beta$ -ionona). Tamb<sup>e</sup>m encontra emprego como agente aromatizante em perfumaria e cosm<sup>e</sup>tica, na prepara<sup>o</sup>ã<sup>o</sup> de col<sup>o</sup>nias, sabonetes e desodorantes (Guenther, 1972) (Craveiro e col., 1981).

O  $\bar{o}$ leo de "lemongrass" distinguido, comercialmente, entre dois tipos principais, isto  $\bar{e}$ , o *East Indian* e o chamado  $\bar{o}$ leo *West Indian*, ambos contendo de 75 a 85% de alde<sup>i</sup>dos (principalmente citral), mas o  $\bar{o}$ leo difere levemente no caso do produto *West Indian* ser usualmente menos sol<sup>u</sup>vel em  $\bar{a}$ lcool a 70% que o

*East Indian*. A baixa solubilidade do óleo *West Indian*, particularmente perceptível após estocagem do óleo destilado recentemente é devida à presença de mirceno, um terpeno olefinico, que à exposição ao ar e luz prontamente polimeriza. O óleo *East Indian* é produzido apenas em pequena região da parte sudoeste da Índia, perto da Costa de Malabar. É o mais antigo dos dois tipos de óleo e por muitos anos grandes quantidades eram exportadas anualmente. Na indústria Índia, seu cultivo e destilação, são completamente primitivos. Todavia, o óleo *East Indian* tem sido sempre conhecido por sua boa qualidade e, particularmente, pelo seu elevado conteúdo em citral. A alta qualidade do óleo pode ser atribuída às condições do solo e possivelmente também à altitude e clima. O termo "óleo de lemongrass *West Indian*" é atualmente errôneo. Foi atribuído anos atrás quando pequenas quantidades do óleo eram produzidas nas ilhas do oeste da Índia (Índias Ocidentais). Desta forma, para diferenciar este tipo de óleo do mais solúvel (óleo *East Indian*), o nome "óleo *West Indian*" foi introduzido, e tem continuado em uso, embora o óleo seja agora produzido em grandes quantidades em várias partes do mundo: na Guatemala (América Central), Haiti (Índias Ocidentais), São Paulo (Brasil), nas Ilhas Comoro, Madagascar e Indo-China (Guenther, 1972).

Havia muita confusão, anos atrás, em torno da taxonomia das plantas que produzem os tipos *East Indian* e *West Indian* de óleo de "lemongrass". Contudo, Stapf (Otto Stapf, 1857-1953, Grã Bretanha) (Kew Bull, 1906) terminou a longa controvérsia com a

identificação da planta produtora do tipo de óleo *East Indian* como *Cymbopogon flexuosus* (D.C.) Stapf e a planta produtora do óleo tipo *West Indian* como *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf. As duas plantas tem sido chamadas diversamente também de *Andropogon nardus* var. *flexuosus* Hack ou *A. flexuosus* Nees ex Stend, e *Andropogon nardus* var. *ceriferus* Hack ou *A. citratus* D.C., respectivamente. A exatidão da classificação de Stapf foi confirmada experimentalmente por Jowitt e Pickles, que plantaram as duas espécies no Ceilão, extraíram os óleos por destilação e encontraram que o óleo do *Cymbopogon flexuosus* Stapf era solúvel em 2,2 volumes, e mais, de álcool a 70%, enquanto que o óleo derivado do *C. citratus* Stapf não era claramente considerado solúvel em 10 volumes de álcool a 90%. Hood não contesta a afirmativa de Stapf de que existem duas distintas espécies de lemongrass, isto é, *C. flexuosus* e *C. citratus*, mas admite a existência de numerosas variedades locais de *C. citratus*. O "Bureau of Plant Industry" tem feito, de fato, experiências nos Estados Unidos com 13 variedades de 8 localidades diferentes (Guenther, 1972).

O lemongrass requer um clima temperado tropical, abundância de luz do sol e intermitente, mas não excessiva, chuva. Ele não cresce em solos compactos que possam reter poços de água estagnada. A tepidez e luminosidade (luz do sol) conduzem ao desenvolvimento do óleo na planta. Nas regiões de chuva abundante a planta pode ser ceifada mais frequentemente, durante o ano, como é também possível nas regiões áridas, mas o óleo será de baixo conteúdo em citral. Nas altas encos

tas das montanhas contra as quais o vento descarrega suas nuvens úmidas, o capim contem uma grande quantidade de água e produz menos óleo que o capim desenvolvido em baixas encostas, os quais são menos expostos a pancadas d'água. A qualidade do solo exerce uma influência considerável sobre a produção do capim e óleo por acre e sobre a qualidade do óleo. O capim cresce melhor sobre um bem drenado terreno arenoso, desenvolve-se bem (cresce sadio) sobre solo arenoso claro, desde que eles sejam suficientemente férteis. Plantas de tais solos arenosos produzem relativamente mais óleo, e, com alto conteúdo em citral, que aquelas de solos muito férteis (Guenther, 1972).

A coloração do óleo de "*lemongrass*" é incostante, variando do amarelo a marrom-avermelhado mas apresenta sempre fortíssimo odor de limão. A qualidade do óleo é determinada pelo conteúdo em aldeídos (principalmente *citral*, usualmente expressado como citral) que varia de 70 a 85% (analisado pelo método do bissulfito). O conteúdo de citral decresce gradualmente com a estocagem e idade do óleo.

Naves, realizou a mais completa investigação do óleo de *lemongrass* tipo *West Indian* (originado da África equatorial) derivado do *Cymbopogon citratus* Stapf, donde sumariando apresentamos a seguinte composição: TERPENOS (Mirceno : 12-20% e Dipentene: traços), ALCÓOIS (1-1,5%: Metil heptenol, linalol,  $\alpha$ -terpineol, geraniol, nerol, citronelol ?, isopulegol, farnesol; estes, ocorrem no óleo, livre ou esterifica -

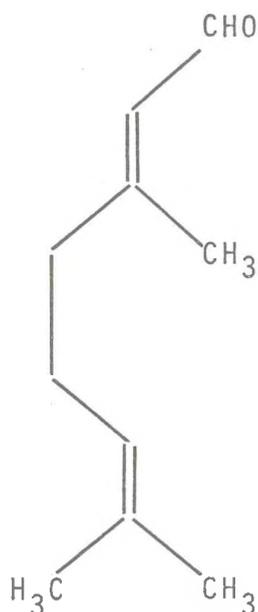
dos com Ácido isovalérico, Ác. caprílico, Ác. câprico, Ác. ci-  
tronêlico ?, Ác. gerânico e Ác. nêrico ?), ALDEÍDOS (Cital  $\alpha$   
e  $\beta$ : 65-86%, pelo Método do Bissulfito, e, outros aldeídos :  
menos que 0,1%, furfural, isovaleraldeído, decilaldeído, ci-  
tronelal, um aldeído  $C_{10}H_{16}O$ -semicarbazona m.p.1910-1920, um al-  
deído ou cetona-semicarbazona m.p.2290-2130, farnesal), CETO -  
NAS (Diacetil acetona, Metil heptenona: 0,2-0,3%, além disso  
traços de uma cetona ou aldeído-semicarbazona 2290-2310, aci-  
ma mencionada,  $\alpha, \beta$ -Dihidropseudoionona), SESQUITERPENOS (prin-  
cipalmente bicíclico: 1% e DITERPENOS (2-3%:  $\alpha$ -Canforeno e 1  
bicclocanforeno ?).

Os principais compostos são, portanto, o *citral* e o  
*mirreno*.

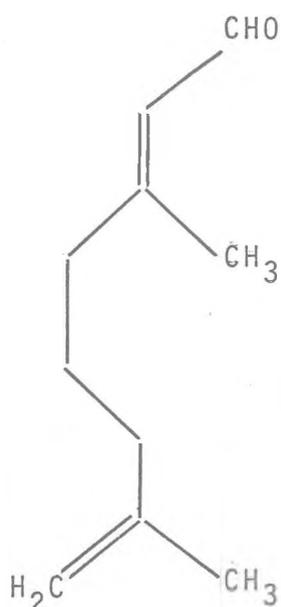
O citral,  $C_{10}H_{16}O$ , de peso molecular 152,23 é o aldeí-  
do terpeno alifático 3,7-Dimetil-2,6-octadienal. O citral, co-  
mo ocorre na natureza, é atualmente considerado como uma mis-  
tura de no mínimo 2, e provavelmente 4, isômeros. Historica-  
mente estes 2 componentes foram conhecidos como citral- $\alpha$  (1)  
e citral- $\beta$  (2) ou *geranial* e *neral*, termos que ainda comumen-  
te se aplicam a eles. Evidências fisicoquímicas tem sido reu-  
nidas para mostrar que estes componentes são relatados como  
isômeros geométricos de um aldeído diolefinico. Ao mesmo tem-  
po, estudos sustentam a visão de que estes isômeros geométri-  
cos, *geranial* e *neral*, não são homogêneos mas são eles pró-  
prios cada um composto de 2 isômeros estruturais diferindo  
um do outro apenas pela posição relativa da dupla ligação no

átomo de carbono terminal (3 e 4) (Guenther, 1972. Index Merck, 1976).

Citral *a* ou geranial:

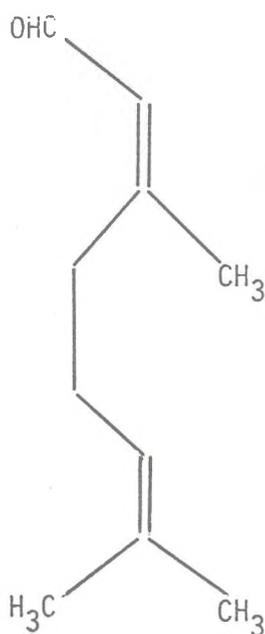


3,7-Dimetil-2,6-octadien-1-al  
(1)

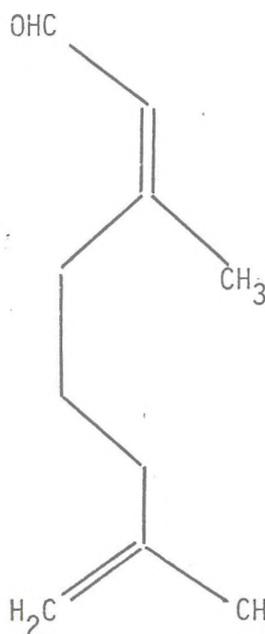


3,7-Dimetil-2,7-octadien-1-al  
(3)

Citral *b* ou neral:



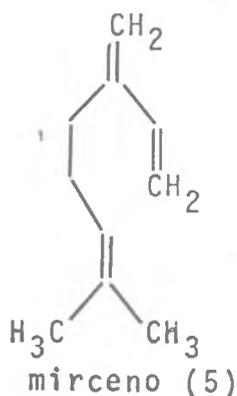
3,7-Dimetil-2,6-octadien-1-al  
(2)



3,7-Dimetil-2,7-octadien-1-al  
(4)

Quando nos referimos ao termo geral citral, a menos que especificado de outra maneira, sempre estaremos nos referindo ao aldeído natural, uma mistura do citral *a* e *b* na qual a forma *a* é amplamente predominante. O *citral* ocorre em numerosos óleos essenciais, em alguns como principal constituinte. Assim, citral está presente no óleo de lemongrass, *Backhousia citriodora*, *Ocimum pilosum* (em torno de 35%), *Monarda citriodora*, verbena, *Eucalyptus staigeriana*, *Leptospermum citratum*, limão, lima, nos óleos de folhas de várias espécies, etc. Entre suas propriedades, temos a sua cor levemente amarelada, é opticamente inativo, líquido possuindo um característico e forte odor de limão, e sabor também. Quando em ebulição sob pressão atmosférica, o citral decompõe-se a determinado grau.

O *mirreno*,  $C_{10}H_{16}$ , 2-Metil-6-metileno-2,7-octadieno, de peso molecular 136,23, mais precisamente o  $\beta$ -*mirreno*, porque o  $\alpha$ -*mirreno* não é encontrado na natureza, é hidrocarboneto alifático, terpeno triolefínico, cuja fórmula estrutural foi definitivamente estabelecida por Ruzicka e Stoll, e por Dupont e Desreux (5). (Guenther, 1972. Index Merck, 1976).



Power e Kleber encontraram quantidades substanciais de mirceno em *Myrcia acris* D.C.; o mirceno ocorre também em *Lippia citriodora* (verbena), no óleo de "Lemongrass" West Indian etc. A polimerização do mirceno causa uma diminuição de sua solubilidade no álcool como já nos referimos acima. O mirceno é usado na indústria de perfumes e essências (Guenther, 1972. Craveiro e Col., 1981).

### 1.3 - Objetivos

A proposição definida por nós no presente trabalho é a caracterização dos efeitos farmacológicos dos princípios voláteis de *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf, visto que a literatura não trata especificamente do problema, embora se refira a alguns usos do citral que é o principal constituinte do óleo desta planta.

Com bases no uso popular (estomáquico, carminativo, digestivo e calmante; Braga, 1976.) procuramos desenvolver um trabalho sobre o Capim-limão no sentido de confirmação ou contestação científica do seu emprego na medicina tradicional. Não houve entretanto, no momento, o propósito de esclarecer os mecanismos intrínsecos envolvidos no seu efeito, embora alguns testes preliminares tenham sido conduzidos neste sentido.

## 2 - MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 - Obtenção do material de estudo

De *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf, temos a seguinte descrição botânica: Gramínea aromática, perene, atingindo até 1,5m de altura; colmo muito ramificado, com os nós ceríferos; folha com lâmina alongada, cerca de 50cm de comprimento, glauca e áspera, bainha estreita, glabra, e lígula curta, truncado-ciliada; inflorescência em panícula linear-oblonga, com pequenas espiguetas aos pares, as femininas sésseis e as masculinas ou neutras pediceladas (embora saibamos que a planta não flora no Ceará); Descrição de Bezerra e Fernandes do CC da UFC.

Na sinonímia vulgar a planta é conhecida como "Capim-limão", nome que lhe foi atribuído por causa da semelhança com o odor de limão que a mesma apresenta, devido a seu elevado teor de citral (Craveiro, 1981). Há quem ainda use a denominação de Capim-cheiroso e Capim-santo, mas o primeiro, aplica-se mais às Ciperáceas' (*Kyllinga brevifolia* Rottb, das regiões cálidas de ambos os hemisférios e *Kyllinga odorata* Vahl da América tropical, ambas possuem raízes e folhas aromáticas, tidas como carminativas, diuréticas e antiespasmódicas; a segunda espécie é conhecida em Pernambuco e na Bahia por Mani



FIGURA 1 - *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf.

Fazenda Experimental da UFC (Pentecostes)

Foto: R. Gladstone M. Aragão.



Figura 1

bu e Capim santo, respectivamente, e, tem no Rio de Janeiro, os apelidos de Capim de cheiro e Jacapē) e o segundo, da família das Gramíneas mas é o *Andropogon schoenanthus* Linn., cultivado ou subespontâneo nos sítios úmidos, folhas tônicas e carminativas, raízes cheirosas, originário da África e da Ásia, e na Bahia é conhecido por Capim limão. Este nome também é dado, em Pernambuco à Ciperácea, *Rhynchospora caracasana* Boech (Braga, 1976).

Trabalhamos em nossos testes farmacológicos com o óleo essencial do Capim limão, seu hidrolato e pseudo-hidrolato. Alguns testes foram realizados com citral puro.

O material foi obtido a partir da coleta do Capim limão na Fazenda Experimental mantida pela Universidade Federal do Ceará, através do Departamento de Fitotecnia do Centro de Ciências Agrárias, no município de Pentecostes. Figura 1. Daí astouceiras foram removidas e transportadas para o Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, onde o material foi processado para extração do óleo essencial, por arraste com vapor d'água. Esta extração pode ser realizada na Usina Piloto, quando grandes quantidades, ou, no Laboratório, onde se obtém pequenas quantidades e são oferecidas condições para obtenção do hidrolato, que também se presta a testes farmacológicos. O aparelho extrator, modelo de laboratório simplificado por Craveiro e col. (1976), caracteriza-se por sua extrema simplicidade como mostra a Figura 2.

Na destilação por arraste com vapor d'água, o mate-

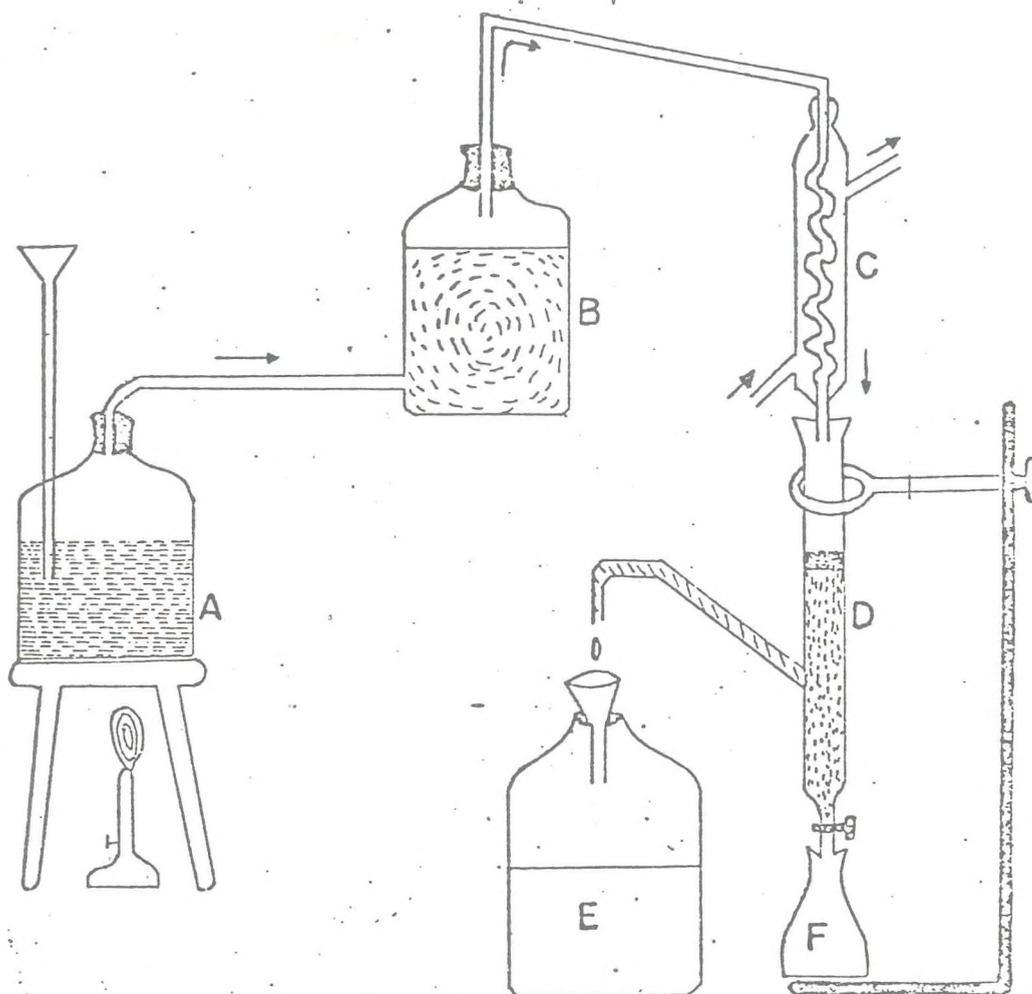


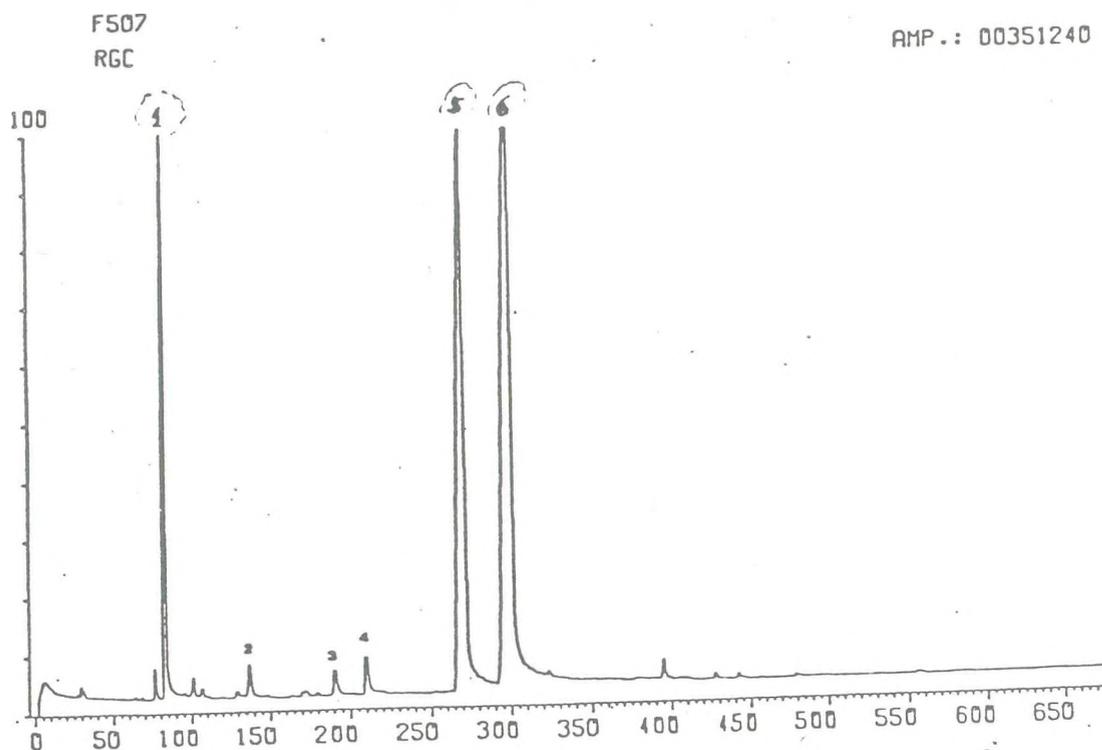
Figura 2 - Aparelho extrator de óleos essenciais, modelo de Laboratório simplificado, segundo Craveiro e col; (1976).

- A - Gerador de vapor com capacidade para 4 litros de água destilada.
- B - Recipiente com a planta fragmentada, com capacidade para 1 a 1,5kg de planta.
- C - Condensador.
- D - Recipiente coletor e separador de óleo e água condensada (Vaso Florentino).
- E - Coletor do hidrolato (3 litros).
- F - Coletor do óleo essencial.

rial a ser extraído é geralmente moído ou fragmentado e colocado em um recipiente, de vidro com capacidade para 1,5Kg de planta, através do qual se faz passar uma corrente de vapor d'água submetida ou não a pressão. Assim, os produtos voláteis existentes no material serão conduzidos, sob a forma de uma mistura de vapores, ao condensador, onde se liquefazem e passam a um vaso florentino, recipiente coletor e separador de óleo e água condensada, formando um sistema de duas camadas. Então, por um processo de decantação ocorre a retirada do óleo, que assim se encontra disponível para uso. Desta decantação surge um outro elemento para uso, o hidrolato, que é a fase aquosa daquela mistura.

O pseudo-hidrolato é preparado por uma diluição do óleo essencial, feita na proporção de 0,1: 100ml, sendo utilizado água ou líquido nutritivo (Tyrode, Jalon, Ringer ou solução fisiológica); Feita a pipetagem do volume citado do óleo essencial, se faz imergir a pipeta no volume do líquido diluidor, e depois, agitando vigorosamente, tem-se o pseudo-hidrolato pronto para uso.

A obtenção do citral, componente principal do óleo (como mostra o cromatograma apresentado na Figura 3), se dá por destilação fracionada. Este processo foi realizado também pelo Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, que nos forneceu o material (1 a 2% de impurezas) para uso nos testes laboratoriais. (Onde fazíamos numa diluição 0,1:100ml do líquido nutritivo em questão).

CONSTITUINTES QUÍMICOS DO ÓLEO (CGL/EM):

- 1- *mirreno*
- 2- não identificado
- 3- não identificado
- 4- não identificado
- 5- *neral*
- 6- *geranial*.

Figura 3 - Cromatograma do óleo essencial do *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf. Fornecido pelo Departamento de Química Orgânica e Inorgânica do Centro de Ciências da UFCE.

## 2.2 - Testes Farmacológicos

### 2.2.1 - Experimentos "in vivo"

#### 2.2.1.1 - Efeitos comportamentais e toxicidade aguda

Foram utilizados camundongos albinos (*Mus musculus*) com peso médio de 32g, de ambos os sexos e correspondendo a uma idade média de 3 meses.

O teste de toxicidade aguda aplicado foi o descrito por Deichman e Le Blanc; foram injetados 4 camundongos com doses de 1,0, 0,5, 0,25 e 0,125ml por via intraperitoneal do óleo essencial do Capim limão, na diluição de 1:10 em óleo de caroço de algodão. Foram contados 60 minutos a partir da administração do material para observação acurada dos animais; durante esse intervalo foram observados sinais e sintomas tais como: convulsões, tremores, hipocinesia, hipercinesia, ataxia, perda de postura, hiperestesia, arreflexia, sedação, ereção pilosa, reação de Straub, taquipnéia, bradipnéia, anestesia ou analgesia, epistonia, defecação, micção, vômito e morte.

Utilizando o Método de Miller e Tainter (1944), procedemos a determinação da DL50, em camundongos, que produz resultados mais próximos da dose letal 50%, embora não tão dife

rentes do teste curto apresentado acima. O material usado apresentava-se sob as mesmas condições. Utilizamos 30 animais divididos em 6 grupos que receberam as doses de 1,0, 0,75, 0,625, 0,50, 0,25 e 0,125ml, respectivamente, por via intraperitoneal. Os animais foram observados acuradamente nos primeiros 60 minutos e procedidas "leituras" às 12 e 24 horas. Os resultados letais relacionados com as doses empregadas (%Xml) foram plotados em um gráfico apresentando em abcissas as doses em logaritmos, e em ordenadas, as mortes em probitos; donde foi possível determinar a dose letal média.

#### 2.2.1.2 - Pressão Arterial no cão

Realizamos 4 ensaios para pesquisar a atividade do material sobre a pressão arterial em cães (*Canis familiares*). Os animais pesando em média 8kg, foram anestesiados com tionebutal sódico na dose de 30mg/kg de peso por via endovenosa, sendo utilizada a veia braquial. Após anestesiado, o animal era colocado em decúbito dorsal numa goteira de Claude Bernarde, por incisão na região inguinal eram dissecadas a artéria e veia femorais. Esta, era então canulada com um tubo de polietileno para que se injetassem as drogas e, na artéria, era introduzida uma cânula arterial de François-Frank, de vidro, que continha heparina e estava conectada a um tubo de látex

aonde uma pinça de Mohr controlava seu vedamento. Por sua vez a cânula arterial encontrava-se conectada a um manômetro de mercúrio tipo Ludwig para as medidas de pressão arterial que eram registradas em cilindro esfumado de um quimógrafo de fabricação Palmer.

Nesta mesma preparação realizamos também a pneumografia intra-traqueal do cão. Por intermédio de uma mediana e longitudinal no pescoço do animal promovemos o isolamento da traquéia dos músculos pretraqueais e feixe vâsculo-nervoso. Com o uso de bisturi foi seccionada a traquéia, mediana e longitudinalmente, para a introdução de uma cânula metálica traqueal abaixo da cartilagem tireoidea e com a ponta voltada para os pulmões. Então, a cânula traqueal foi conectada a um tubo de látex preso a tambor de Marey para registro de frequência respiratória em quimógrafo.

Montada a preparação, pressão e respiração eram estabilizadas e estudadas as respostas ao material em discussão. Usamos o hidrolato, pseudo-hidrolato e citral para os testes, e solução salina (NaCl 0,9%) como diluente das injeções, ACh e Adrenalina foram utilizadas como termo de comparação.

### 2.2.1.3 - Diurese no cão

A montagem inicial desta preparação é exatamente igual

ã anterior (pressão arterial). A seguir ela era acrescida da canulação dos ureteres por acesso lombar.

Depois de estabilizada a preparação fizemos a coleta de 3 amostras de sangue (para dosagens posteriores) de 5ml cada, com uma concomitante coleta de amostras de urina, por 10 minutos cada, para observar se o fluxo urinário estava estabilizado (normal). Assim, injetamos o material em estudo, após o que procedemos novamente com as coletas de sangue e urina. Foram realizadas dosagens de eletrólitos nas amostras de sangue coletadas ao longo do experimento e calculadas pelas fórmulas usuais de "clearance" as variações na absorção de sódio.

#### 2.2.1.4 - "Sleeping time" (Atividade no tempo de sono)

Utilizamos ratos HOODED com idade de 5 meses de sexo masculino e peso médio de 235g. Realizamos o teste com 2 grupos de 6 animais cada, de acordo com o Método de Dandiya e Cullumbine (1958). No Grupo I, controle, injetamos tionembu tal sódico na dose de 50mg/kg pela via intraperitoneal e registramos o tempo de indução e duração do sono. No Grupo II, ou reator, injetamos uma dose do óleo essencial do Capim-limão (solução 1:10 no óleo de caroço de algodão) correspondente a 1/5 da sua DL50; 30 minutos depois, também pela via intraperitoneal, fizemos a administração do tionembu tal sódico em igual

dose ã do Grupo contrõle. No grupo em que a droga foi ensaia da também procedemos as anotações dos mesmos parâmetros, isto é, tempo de indução e de duração do sono. Calculamos ainda o tempo médio para cada grupo no sentido de podermos fazer comparação do efeito.

## 2.2.2 - Experimentos "*in vitro*"

### 2.2.2.1 - Coração isolado de sapo

De acordo com o método de Bülbring (1930) procedemos a imobilização do animal (*Bufo paraenemís*, Lutz, de peso entre 180 e 250g, ambos os sexos, colhidos ao acaso nos arredores de Fortaleza) pela destruição do Sistema Nervoso Central com estilete e o fixamos em decúbito dorsal para fazermos uma incisão ã altura do esterno. Então, dissecamos e rebatemos os retalhos, levantando o esterno e procedendo a completa separação dos tecidos adjacentes, assim como também a secção dos ossos coracóides e das clavículas. Abrimos cuidadosamente o pericárdio e com a secção dos vasos da base retiramos o coração que foi imediatamente transferido para um recipiente contendo a solução nutritiva para batráquios, Ringer, que já se encontrava provida de aeração. Fizemos uma leve massagem no órgão com

a finalidade de expulsar o sangue nele contido e em seguida o fixamos, através da veia cava a um sistema de perfusão, mantido com solução de Ringer aerada à temperatura ambiente e pressão constante. Introduzimos na massa ventricular, superficialmente, um pequeno gancho de metal que estava conectado através de uma roldana a uma alavanca inscritora do tipo Starling para podermos fazer o registro dos movimentos cardíacos no quimógrafo.

Montada a preparação, aguardamos alguns minutos para a estabilização da mesma e iniciamos o ensaio propriamente dito, que constava da administração na câmara de perfusão do material em estudo (Hidrolato, Pseudo-Hidrolato do Capim limão) frente as ações da Ach e registro dos efeitos sobre a frequência e amplitude cardíacas.

#### 2.2.2.2 - Reto Abdominal isolado de sapo

Usando os animais nas mesmas condições do experimento relatado acima e trabalhando com o método de De Jalón (1947). Procedemos inicialmente a destruição do SNC para imobilização do animal, após o que dissecamos a pele da região abdominal e rebatemos os retalhos para facilitar a retirada do músculo e o transferimos para uma placa de Petri contendo solução nutritiva para batráquios, Ringer, mantida à temperatura ambien-

te. Isolamos o músculo das aponeuroses em suas faces interna e externa para em seguida transportar a uma cuba de vidro (câmara muscular) contendo 10ml de solução nutritiva, aerada e mantida à temperatura ambiente.

Feita a montagem da preparação, promovemos o registro quimiográfico das contrações musculares através de uma alavanca isotônica de inscrição frontal e aplicando uma tensão de 1,5 a 2,0g com ampliação de 6 vezes.

Para estabilizar a preparação mantivemos o tecido em repouso na solução nutritiva por um período de 30 minutos. A seguir procedemos a montagem de uma curva dose-efeito de ACh, e eleita uma dose estável, fizemos a incubação da droga (Ca pim limão) por 2 minutos para a seguir testar seu efeito frente à dose de ACh.

#### 2.2.2.3 - Útero Isolado de Rata

O método de Holton (1948) foi por nós utilizado com o emprego de ratas virgens (ratas albinas, *Rattus norvegicus*, variedade Wistar), mantidas em alto grau de homocigotismo, compatível com o tamanho da colônia e com as modalidades de entrecruzamento indicadas pelas técnicas habituais, provenientes do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFCE. de peso variando em torno de 150g e estrogenizadas

16 horas antes do experimento por uma injeção de Dietilestilbestrol (1mg/kg de peso corporal) via intraperitoneal. Sacrificamos o animal com uma pancada na nuca e em seguida seccionamos seus vasos cervicais para então colocá-lo em decúbito dorsal, e, procedemos a abertura da região abdominal. Rebentando a pele e a camada muscular, afastamos os intestinos após o que os cornos uterinos foram localizados, dissecados e transferidos para uma placa de Petri, contendo solução nutritiva de De Jalon, adequadamente aerada. Removemos cuidadosamente o tecido gorduroso das peças (órgão) antes de promovermos sua adaptação (2-3cm) a uma câmara de vidro (capacidade 10 ml) perfundida com solução, aerada e mantida à temperatura de 30°C, acondicionada em banho para musculatura lisa (modelos Fabbe e/ou Fanem, São Paulo, SP, Brasil). Montada a preparação, deixamos a mesma ficar em repouso por 30 minutos para estabilização. Fizemos os registros quimográficos através de uma alavanca isotônica de inscrição frontal, utilizando-se uma tensão de repouso de 0,5g e ampliação de 6 vezes. Fizemos doses graduais de ACh para controle e em seguida estudamos o Capim limão em diferentes concentrações por incubação de 2 minutos após o que era repetido a dose de ACh para comparação.

#### 2.2.2.4 - Conduto deferente de rato

Sacrificamos o animal com uma pancada na nuca, seccionamos seus vasos cervicais e abrimos a região pubiana para dissecar os condutos deferentes. Removido o conduto deferente, o transportamos para uma placa de Petri contendo solução de Tyrode. Ali, levamos cuidadosamente seu lúmen (agora sem secreção) com a solução nutritiva e dissecamos os tecidos remanescentes. Então, o órgão foi transferido para uma câmara muscular com 10ml de capacidade, contendo solução nutritiva aerada e mantida à temperatura de 37°C (Hukovic, 1961).

Feita a montagem da preparação a deixamos em repouso por 30 minutos. Os registros quimiográficos das contrações do órgão foram feitos por intermédio de uma alavanca isotônica de inscrição frontal com uma tensão de 0,5g e ampliação de 6 vezes. Fizemos curvas dose-resposta de ACh e em seguida o estudo do Capim limão através incubação de 2 minutos, seguido do uso da dose de ACh previamente padronizada como ideal. Realizamos também estudos comparativos com BaCl<sub>2</sub>.

#### 2.2.2.5 - Preparação isolada do nervo frênico-diafragma de rato

Nesta preparação utilizamos o método de Bulbring(1946). Usamos ratos adultos de ambos os sexos (200-250g) e sacrificados, como a exemplo dos casos anteriores, com uma pancada na nuca e secção dos vasos cervicais. Removemos a pele da região torácica e retiramos cuidadosamente a massa muscular expondo as costelas, que foram cortadas ao longo da base do esterno, e, lateralmente, para cima. Então, removemos completamente a parte superior do tórax e também o nervo frênico esquerdo, cortado à altura do timo, juntamente com um segmento de diafragma em forma de leque. Transferimos a peça inteira para uma placa de Petri contendo solução nutritiva de Tyrode (aerada), com todo cuidado retiramos a membrana que envolve o nervo e recortamos o diafragma no tamanho desejado. Montamos a preparação em uma cuba de vidro com capacidade para 20ml de solução nutritiva que foi mantida continuamente aerada e a uma temperatura de 37°C. A fixação da peça na cuba se deu através do arco costal e o tendão foi conectado a um transdutor de força modelo F-60 da NARCO Bio-Systems Inc. E.U.A. Para estabilização, deixamos a preparação em repouso por 40 minutos e em seguida iniciamos o experimento propriamente dito, testando o Capim-limão sob várias concentrações. Ao músculo diafragmático submetemos estimulação elétrica indireta (duração de 0,5-1,0 milise -

gundo; frequência de 0,4 Hertz; voltagem supra-máxima) e/ou direta, aplicada através de eletrodos de platina e ouro, respectivamente.

#### 2.2.2.6 - Íleo isolado de cobaia

Empregando o método de Magnus (1904) e cobaias (cobaias albinos, *Cavia porcellus*, adultos, ambos os sexos, peso médio de 300g provenientes do Biotério do Laboratório Alfa-Conlab S.A. em Fortaleza-Ce.) deixadas em jejum por 12 hs. O sacrifício foi feito por pancada na nuca e secção dos vasos cervicais. A imobilização do animal deu-se por posicionamento em decúbito dorsal em placa de cortiça. A seguir foi aberto o abdome para retirada do segmento de íleo terminal (2-3cm). Este, após lavado com Tyrode foi montado num banho para musculatura lisa em uma câmara de vidro com capacidade para 10ml de solução nutritiva, continuamente aerada e mantida a uma temperatura de 37°C. A preparação foi estabilizada por um período de repouso de 30 minutos e aplicada uma tensão de 0,5g e ampliação de 6 vezes. As contrações foram registradas através do quimógrafo por uma alavanca isotônica de inscrição frontal. A seguir, respostas contráteis e doses graduais de ACh, assim como de outros agonistas como histamina, serotonina, bradicipina foram obtidas e comparadas após o uso de concentrações

várias do Capim limão incubado por 3 minutos.

#### 2.2.2.7 - Duodeno isolado de coelho

Sacrificamos o animal (*Oryctolagus cuniculus*, adultos, ambos os sexos, peso variando de 2-3 quilos, provenientes dos arredores de Fortaleza e do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará) com uma pancada na nuca e após secção dos seus vasos cervicais abrimos a região abdominal ventral, expondo o intestino, retiramos um segmento do duodeno (2-3cm) e o lavamos com Tyrode a 36°C. Então, montamos o órgão numa câmara muscular (mesmo tipo do experimento acima citado contendo solução nutritiva, aerada e mantida à temperatura de 37°C. Os movimentos intestinais conseguimos registrar no quimógrafo através de uma alavanca isotônica de inscrição frontal, com tensão em torno de 1,0g e ampliação de 6 vezes. À câmara muscular adicionamos contrações variadas de Capim limão por meio de seu hidrolato e pseudo-hidrolato (numa fase mais avançada, o citral puro) em um estudo comparativo com  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$  e ACh.

Com esta preparação, como nas de útero e íleo, nós, depois de termos realizado o screening farmacológico inicial, procedemos um estudo mais apurado da nossa planta em questão e passamos a detectar os movimentos dos referidos músculos a-

través de um transdutor isométrico e a registrá-los em um polígrafo NARCO-Bio-Systems, Inc. U.S.A. Modelo D.P.M. 4B.

Para análise dos efeitos produzidos a nível de músculo liso não vascular, algumas experiências foram realizadas usando cálcio e bário como agonistas espasmogênicos.

### 2.3 - Tratamento estatístico

Os resultados foram submetidos a estudos da média e dos respectivos desvios padrões. Para comparação entre os diversos grupos de hidrolato, pseudo-hidrolato e citral, utilizamos o Teste "t" não pareado.

### 3 - RESULTADOS

#### 3.1 - Estudos preliminares

##### 3.1.1 - Determinação da toxidez

Com o óleo extraído no Departamento de Química Orgânica, fizemos inicialmente a triagem toxicológica pelo Método de Deichman e Le Blanc (1943). Os principais sintomas observados estão apresentados na Tabela 1 destacando-se hipocinesia, bradipneia e ataxia; no teste são feitos registros dos resultados da primeira hora de observação. Mas, o que notamos ao longo de 12 hs (e depois, uma leitura às 24 hs da injeção do material) de observação, é que os sintomas se manifestam em todos os animais, com diferença apenas de tempo, dependendo da dose, aparecendo mais tardiamente nas doses menores. Inclusive, registramos a morte dos animais 1 e 2, isto é, que receberam 1,0 e 0,5ml, respectivamente da injeção do óleo de *Cymbopogon citratus*.

Após esses resultados preliminares, determinamos a DL50 em camundongos pelo Método Miller e Tainter (1944). Na Tabela 2 mostramos um resumo deste teste expandido de toxi

Tabela 1 - Relação dos sintomas observados em camundongos pelo teste de toxidez aguda no período de 1 hora após a injeção do óleo essencial do *Cymbopogon citratus*.

Nº de animais	Dose (ml)	S I N T O M A S						
		Hipocinesia	Ataxia	Perda de Postura	Sedação	Bradipnêia	Analgesia	Defecação Micção
1	-1,00	X	X	X	X	X		X
2	0,50	X	X	X	X	X	X	X
3	0,25	X	X			X		
4	0,125	X				X		X

- a) O óleo essencial foi diluído 1:10 em óleo de caroço de algodão.  
 b) O peso médio dos camundongos foi de 32g e a idade de 3 meses.  
 c) Num animal controle foi injetado óleo de caroço de algodão.

Tabela 2 - Sumário do Teste de Tainter realizado em camundongos suíços albinos.

Grupos (5 animais cada)	Dose (ml)	Log. da dose	Nº de animais mortos	% dos mortos	Probitos
I	1,00	0,0	4	80	5,842
II	0,75	-0,125	3	60	5,253
III	0,625	-0,204	2	40	4,747
IV	0,50	-0,301	0	0	-
V	0,250	-0,602	0	0	-
VI	0,125	-0,903	0	0	-

a) O óleo essencial foi diluído 1:10 em óleo de caroço de algodão.

b) Foram utilizados animais com peso médio de 32g e idade de 3 meses.

c) Num grupo controle foi injetado óleo de caroço de algodão.

dez aguda. O valor obtido por este método para a DL50 foi de 0,7ml do óleo diluído (1:10) ou sejam 70 $\mu$ l de substância pura por camundongo; já no teste curto a dose correspondente é de 0,5ml, isto é, 50 $\mu$ l de substância pura., o que significa uma boa equivalência entre os dois métodos.

### 3.1.2 - "Screening" farmacológico

Como já nos referimos em Material e Métodos, realizamos inúmeros testes farmacológicos iniciais com óleo essencial do *Capim limão*, destacando-se as preparações isoladas de coração de sapo, reto abdominal de sapo, útero de rata conduto deferente de rato, frênico-diafragma de rato, íleo de cobaia, duodeno de coelho e as preparações "in vivo" de pressão arterial de cão, diurese no cão, bem como teste de comportamento. Destes testes podemos mostrar que os resultados mais representativos se encontram nos ensaios de musculatura lisa, como pode ser observado nas Figuras 4, 5 e 6; após essa análise nos encaminhamos para pesquisa mais detalhada dos referidos ensaios, com a repetição e diversificação dos testes farmacológicos "in vitro" nas preparações isoladas de duodeno de coelho, útero de rata e íleo de cobaia.

Como podemos demonstrar através da Figura 4, a preparação de coração isolado de sapo respondeu com uma leve altera-

FIGURA 4 - Avaliação farmacológica do *Cymbopogon citratus*.

Painel A: Coração isolado de sapo (Hid. = 0,5ml adicionados ao banho)

Painel B: Frênico-diafragma de rato (Hid. = 0,5ml adicionados ao banho).

Painel C: Deferente isolado de rato ACh = 5 $\mu$ g; Hid. = 0,5ml incubado por 2 minutos e repetida ACh sem lavagem prēvia).

\* As setas indicam o momento da adiçāo da substancia em estudo na preparaçāo.

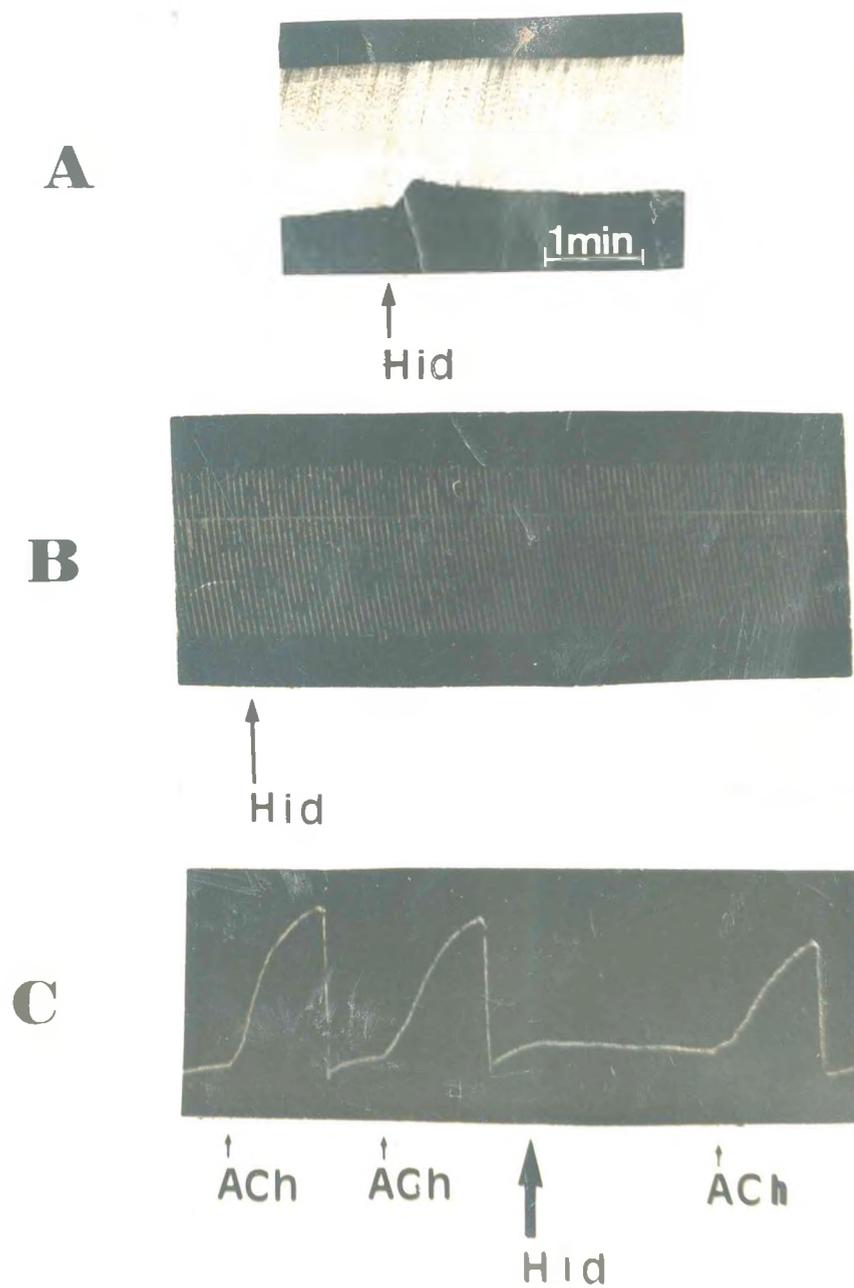


FIGURA 4

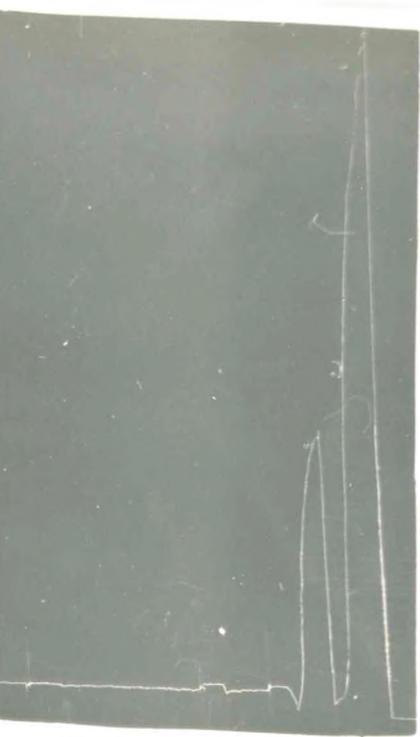
FIGURA 5 - Útero isolado de rata

(ACh = 3 $\mu$ g; Hid = 0,5ml incubado por 3 minutos e repetida ACh sem lavagem prévia).

\* As setas indicam o momento da adição da substância em estudo na preparação.



FIGURA 5



↑  
ACh

↑ ↑ ↑  
ACh

FIGURA 6 - Duodeno isolado de coelho

Painel A: ACh =  $1\mu\text{g}$ , Hid. = 0,5ml adicionados ao  
banho.

Painel B: ACh =  $1\mu\text{g}$ , Pseud. = 0,5ml adicionados ao  
banho.

\* As setas indicam o momento da adiçãõ da substância  
em estudo na preparaçãõ.

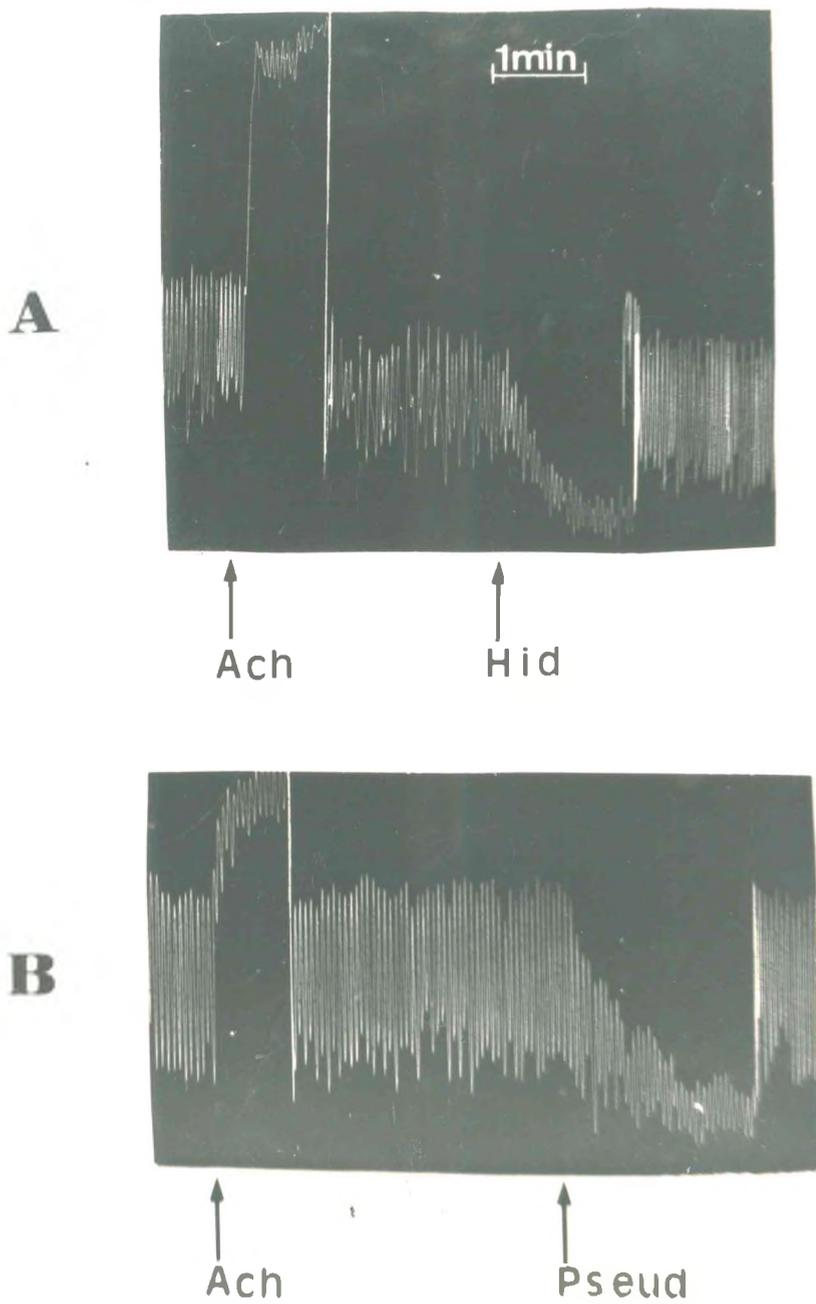


FIGURA 6

ção dos seus movimentos pelo uso da dose de 0,5ml de hidrolato de Capim-limão, a preparação isolada frênico-diafragma de rato não apresentou nos registros qualquer alteração após a administração de uma mesma dose de hidrolato; igualmente, o teste em conduto deferente de rato, não respondeu ao Capim-limão em preparações previamente contraídas pela administração da acetilcolina.

Na preparação de reto abdominal anterior de sapo também os resultados foram diminutos. Após conseguirmos uma curva dose-efeito de ACh, utilizamos uma dose padrão de Capim-limão, que uma vez incubado por 2 minutos antes da repetição da dose de ACh provocou apenas uma pequena inibição da contração do músculo.

No tocante ao teste em útero isolado de rata, visto na Figura 5, a inibição da contração levada a efeito pela ACh foi total com a dose de 0,5ml do hidrolato incubado por 3 minutos.

Com a dose de 0,5ml do hidrolato, ou do pseudo-hidrolato, a preparação de duodeno isolado de coelho, apresentou um efeito espasmolítico (Figura 6).

Já no teste em íleo isolado de cobaia, a inibição conseguida, foi em torno de 40% comparando-se a contração de uma dose padronizada de ACh; após incubação durante 2 minutos com 0,5ml do hidrolato de Capim-limão.

Na pressão arterial de cão, o uso do Capim-limão não produziu nenhum efeito mensurável. Os resultados foram negativos também no que diz respeito à diurese no cão.

Nos estudos de comportamento, com a dose de 0,5ml do hidrolato por camundongo obtivemos uma resposta normal na maioria dos animais, registrando-se em alguns deles apenas diminuição da motilidade.

### 3.2 - Estudos em musculatura lisa

Tendo em vista os resultados anteriores, resolvemos estudar mais detalhadamente os efeitos farmacodinâmicos do *Cymbopogon citratus* em 3 preparações isoladas de músculo liso, preparações essas cujos efeitos foram mais intensos. Assim escolhemos o duodeno de coelho, útero de rata e o íleo de cobaia, visando sobretudo a comparação farmacodinâmica entre o hidrolato, pseudo-hidrolato e o citral. Nesta etapa, realizamos todas as experiências com registros poligráficos, em virtude da mudança de laboratório.

#### 3.2.1 - Duodeno isolado de coelho

Foi o principal objetivo deste estudo comparar os efeitos espasmolíticos do hidrolato, pseudo-hidrolato e do citral. Um total de 18 experimentos, 6 para cada droga examina-

da, foram realizados. Os resultados estão resumidos na Tabela 3 e representados na Figura 7.

Geralmente nos ativemos à dose de 0,5ml de qualquer dos componentes estudados, já que doses acima desses valores promoviam intensa queda da linha de base e aproximavam-se da DL50 (Figura 8).

As preparações que recebiam citral apresentavam mais facilmente arritmias que na maioria das vezes eram irreversíveis, mesmo após várias lavagens. O mesmo ocorria com aquelas que recebiam doses maiores de hidrolato ou pseudo-hidrolato, verificado em algumas ocasiões (Figura 9).

Todavia, com as doses usuais obtivemos efeitos bem marcantes nestas preparações, as quais foram também consistentes e reproduzíveis, conforme a Figura 10. A dose de 0,3ml de hidrolato produziu cerca de 50% de diminuição peristáltica, enquanto com o pseudo-hidrolato esse mesmo efeito foi conseguido com 0,37 ml. Já a dose de citral correspondente foi de 0,5ml.

Podemos ver através do confronto dos resultados na Tabela 3, pelo Teste "t" não pareado, que o hidrolato apresentou uma inibição mais significativa dos movimentos intestinais em comparação com os resultados do citral, cuja inibição foi menos intensa.

Tabela 3 - Inibição peristáltica promovida em duodeno isolado de coelho por hidrolato, pseudo-hidrolato e citral obtidos do *Capim limão (C. citratus)*.

DOSE (ml)	% do peristaltismo basal ou Controle		
	Hidrolato	Pseudo-hidrolato	Citral
0,1	92,16±1,47	92,33±1,75	92,33±1,36
0,2	74,00±1,29 <sup>(*)</sup>	73,83±3,31 <sup>(*)</sup>	85,16±0,75
0,3	48,00±1,89 <sup>*(*)</sup>	64,00±1,41	66,00±1,26
0,4	23,33±1,03 <sup>*(*)</sup>	42,00±1,03 <sup>(*)</sup>	55,16±0,98
0,5	19,00±0,89 <sup>*(*)</sup>	25,00±2,09 <sup>(*)</sup>	48,00±1,21

a) Os resultados são expressos em média ± desvio padrão de 6 experimentos.

b) As doses correspondem a suspensão a % no tocante ao pseudo-hidrolato e citral.  
Para esclarecimentos do hidrolato ver métodos.

c) \* estatisticamente significativo,  $p < 0,001$  em relação ao pseudo-hidrolato.

(\*) estatisticamente significativo,  $p < 0,001$  em relação ao citral.

FIGURA 7 - Duodeno isolado de coelho; curvas dose-resposta.

Painel A: Efeitos de doses crescentes do hidrolato.

Painel B: Efeitos de doses crescentes do Pseudo-hidrolato.

Painel C: Efeitos de doses crescentes do citral.

\* As setas indicam o momento da adição da substância em estudo na preparação.

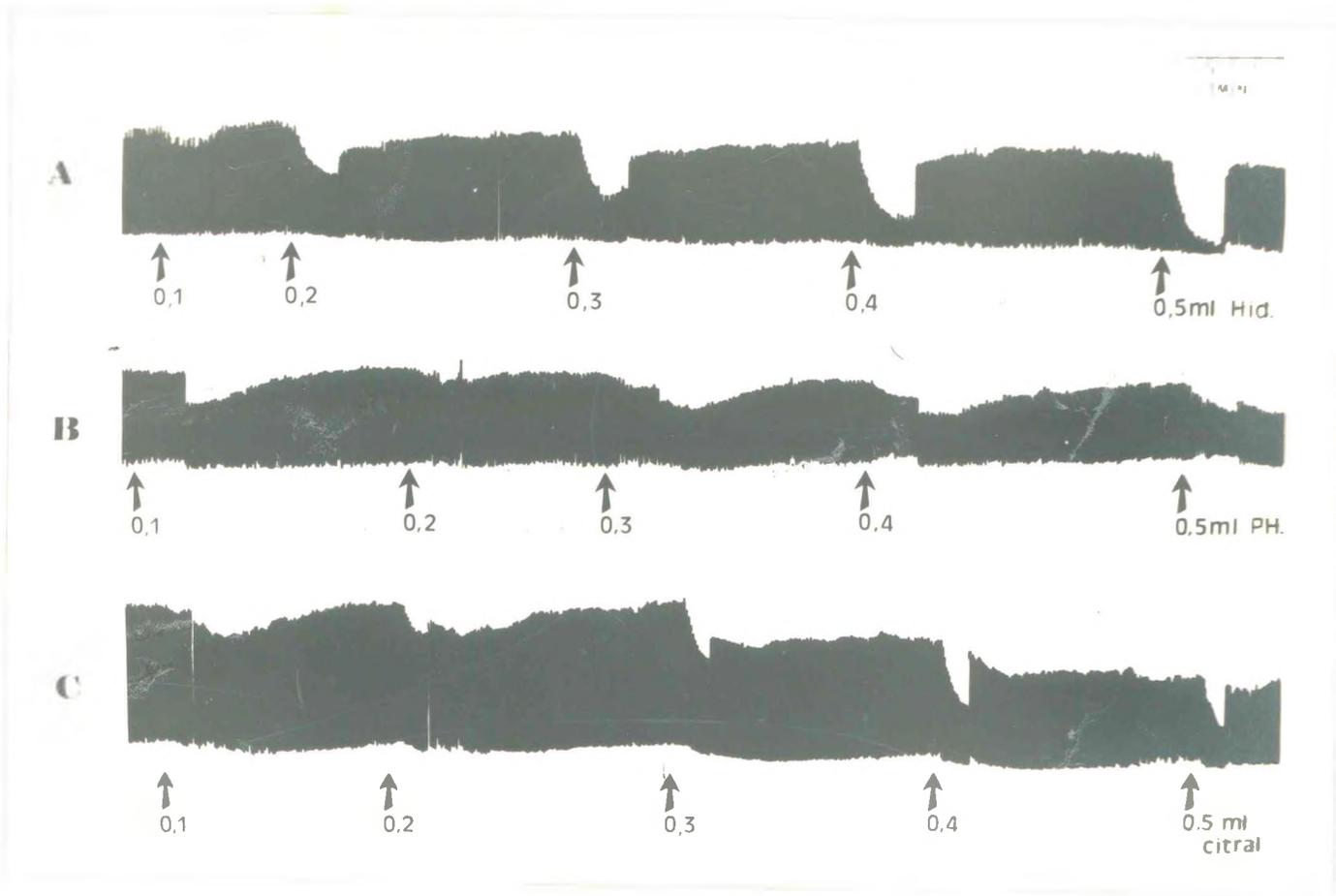


FIGURA 7

.FIGURA 8 - Duodeno isolado de coelho

Atividade do hidrolato de *Capim-limão* sobre o tonus muscular.

\* As setas indicam o momento da adição da substância em estudo na preparação.

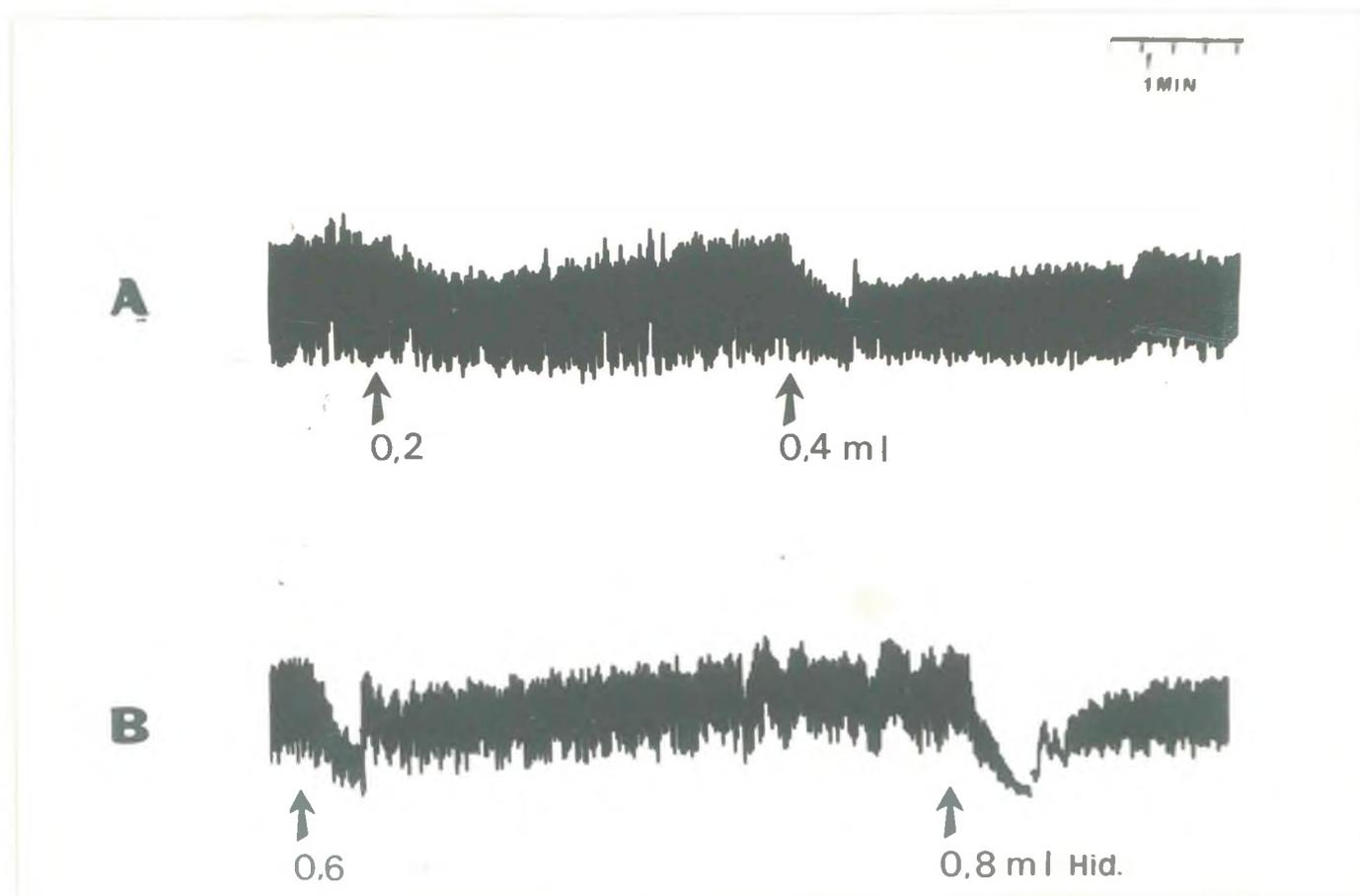


FIGURA 8

FIGURA 9 - Duodeno isolado de coelho.

Curva dose-efeito mostrando o aparecimento de arritmia com o aumento da dose de citral.

Ø = lavagem.

\* As setas indicam o momento da adição da substância em estudo na preparação.

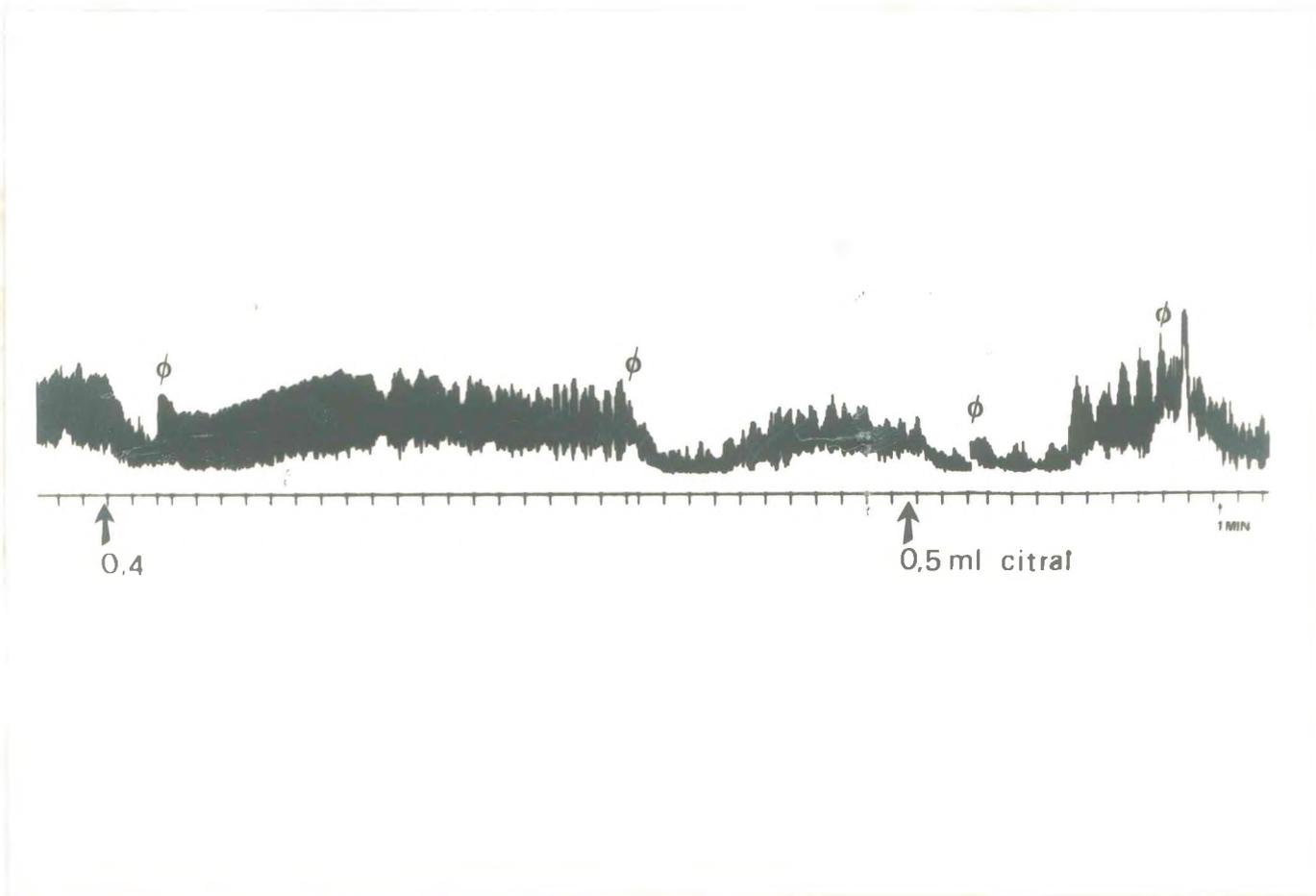
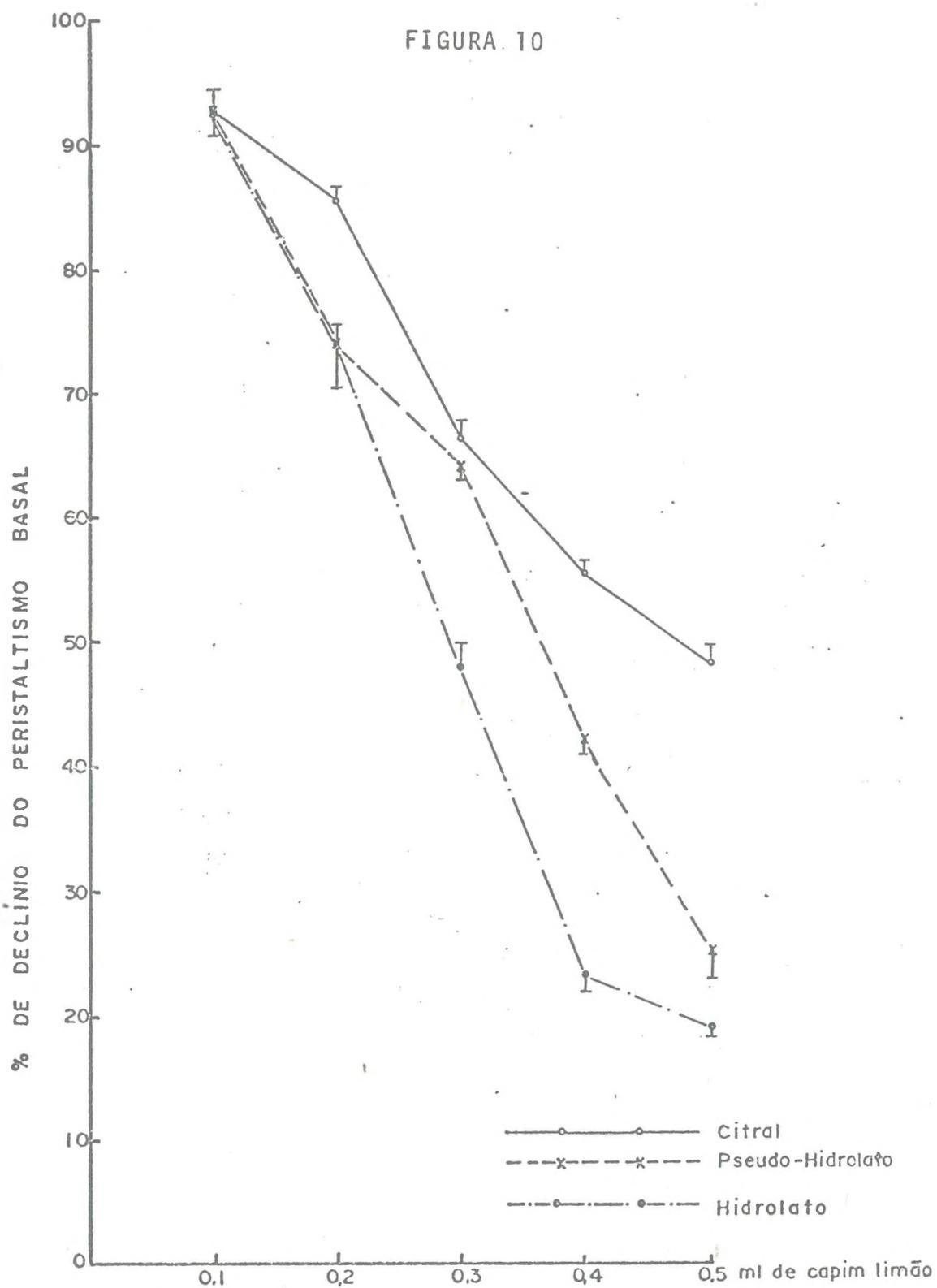


FIGURA 9

FIGURA 10 - Duodeno isolado de coelho.

Efeito de doses crescentes de *Cymbopogon citratus*  
no peristaltismo basal.



### 3.2.2 - Útero isolado de rata

Nesta preparação, geralmente quiescente, tivemos que usar uma dose de agonista padrão, a fim de comparar-lhe a inibição frente a várias formas de *Capim limão* estudados (Figura 11). Pela análise dos resultados da Tabela 4, vemos a grande diferença entre o citral e os outros preparados. O pseudo-hidrolato e o hidrolato comportaram-se de maneira absolutamente semelhante. Já o citral foi muito mais potente. Por exemplo, inibição em torno de 50% da contração provocada pela ACh na musculatura uterina deu-se com uma dose de 0,4ml do citral, enquanto que o mesmo efeito só foi observado com o hidrolato e pseudo-hidrolato dose de 0,8ml, como podemos ver na Figura 12.

### 3.2.3 - Íleo isolado de cobaia

Como no caso anterior, tivemos que fazer uso de agonistas para estudar a inibição do *Cymbopogon citratus*. Usamos vários mediadores químicos em um estudo comparativo com 0,5ml do citral, que eram usados na ausência e na presença deste composto que era a única substância usada aqui por tratar-se da mais pura. Observando a Tabela 5, podemos notar a inibição mais significativa com relação a contração do íleo pela sero-

FIGURA 11 - Útero isolado de rata; curvas dose-resposta.

Painel A: Efeitos de doses crescentes de hidrolato, incubado por 3 minutos sobre a contração promovida por 5 $\mu$ g de ACh.

Painel B: Efeitos de doses crescentes de pseudo-hidrolato, incubado por 3 minutos sobre a contração promovida por 5 $\mu$ g de ACh.

Painel C: Efeitos de doses crescentes de citral, incubado por 3 minutos sobre a contração promovida por 3 $\mu$ g de ACh.

\* As setas indicam o tempo de adição da substância em estudo na preparação.

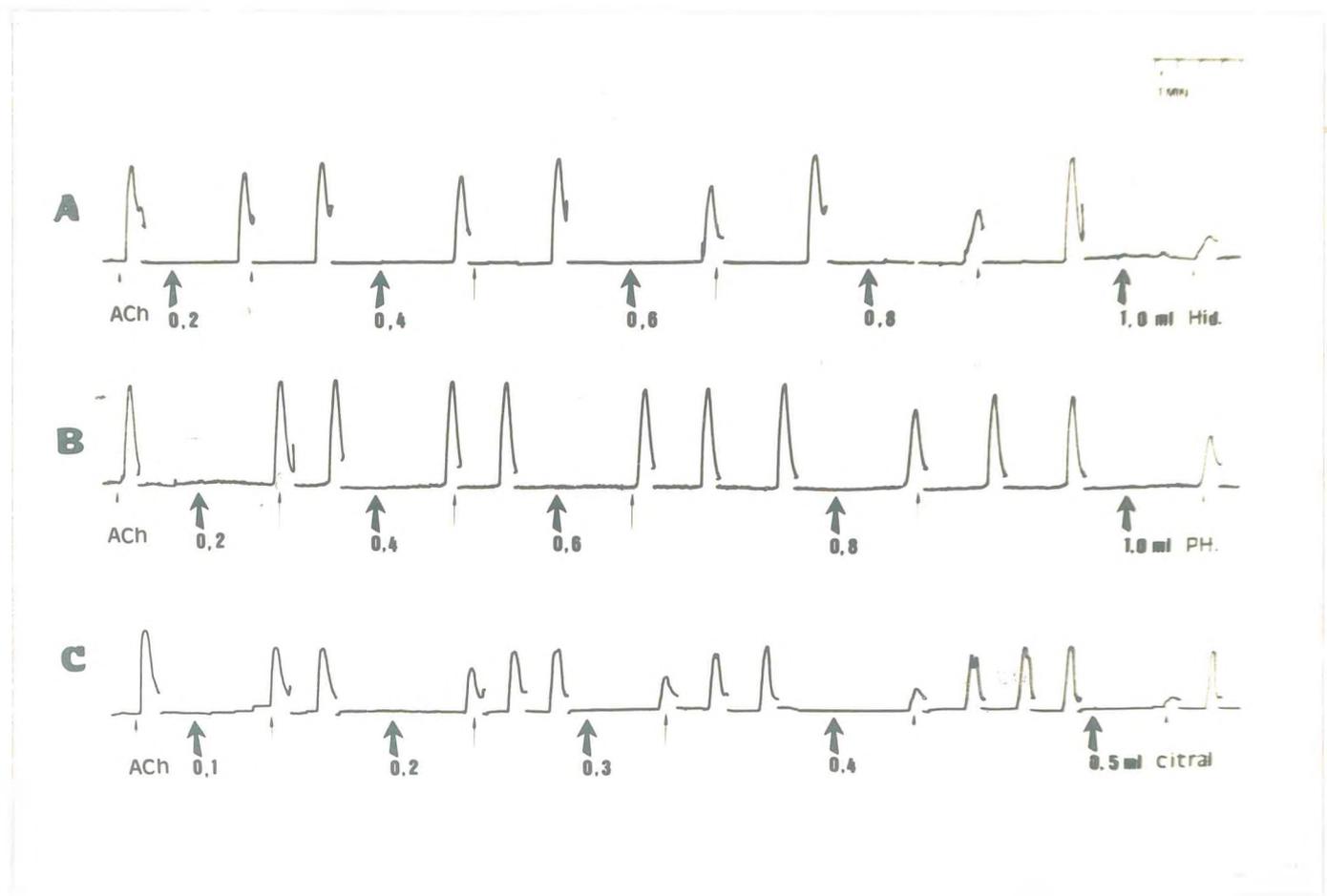


FIGURA 11

Tabela 4 - Inibição de uma dose de agonista padrão (ACh), em útero de rata, frente ao hidrolato, pseudo-hidrolato e citral obtidos do *Capim limão*.

DOSE (ml)	% de efeito frente ACh		
	Hidrolato	Pseudo-hidrolato	Citral
0,1	-	-	88,66±3,38
0,2	93,00±2,09*(*)	98,33±1,86(*)	80,50±2,88
0,3	-	-	70,50±3,39
0,4	78,83±2,40(*)	75,50±2,88(*)	51,00±3,94
0,5	-	-	31,66±2,80
0,6	68,00±3,52	66,66±3,26	-
0,7	-	-	-
0,8	53,16±3,71	52,66±2,42	-
0,9	-	-	-
1,0	21,83±2,64	29,00±1,78	-

a) Os resultados são expressos em média ± desvio padrão (n=6)

b) As doses correspondem a suspensão %<sub>00</sub> no tocante ao pseudo-hidrolato e citral. Para esclarecimentos do hidrolato ver métodos.

c) \* estatisticamente significativo, p<0,001 em relação ao pseudo-hidrolato.

(\*) estatisticamente significativo, p<0,001 em relação ao citral.

Tabela 5 - Efeitos do citral, óleo essencial do *Capim limão* em íleo isolado de co-  
baio na contratura produzida por diversos mediadores

Mediadores	ACh	Histamina	Bradicinina	5-HT
% de efeito	67,00±2,96	59,00±3,46	48,83±3,43	21,50±3,33

a) Os efeitos dos mediadores foram estudados após 3 min. de incubação com citral.

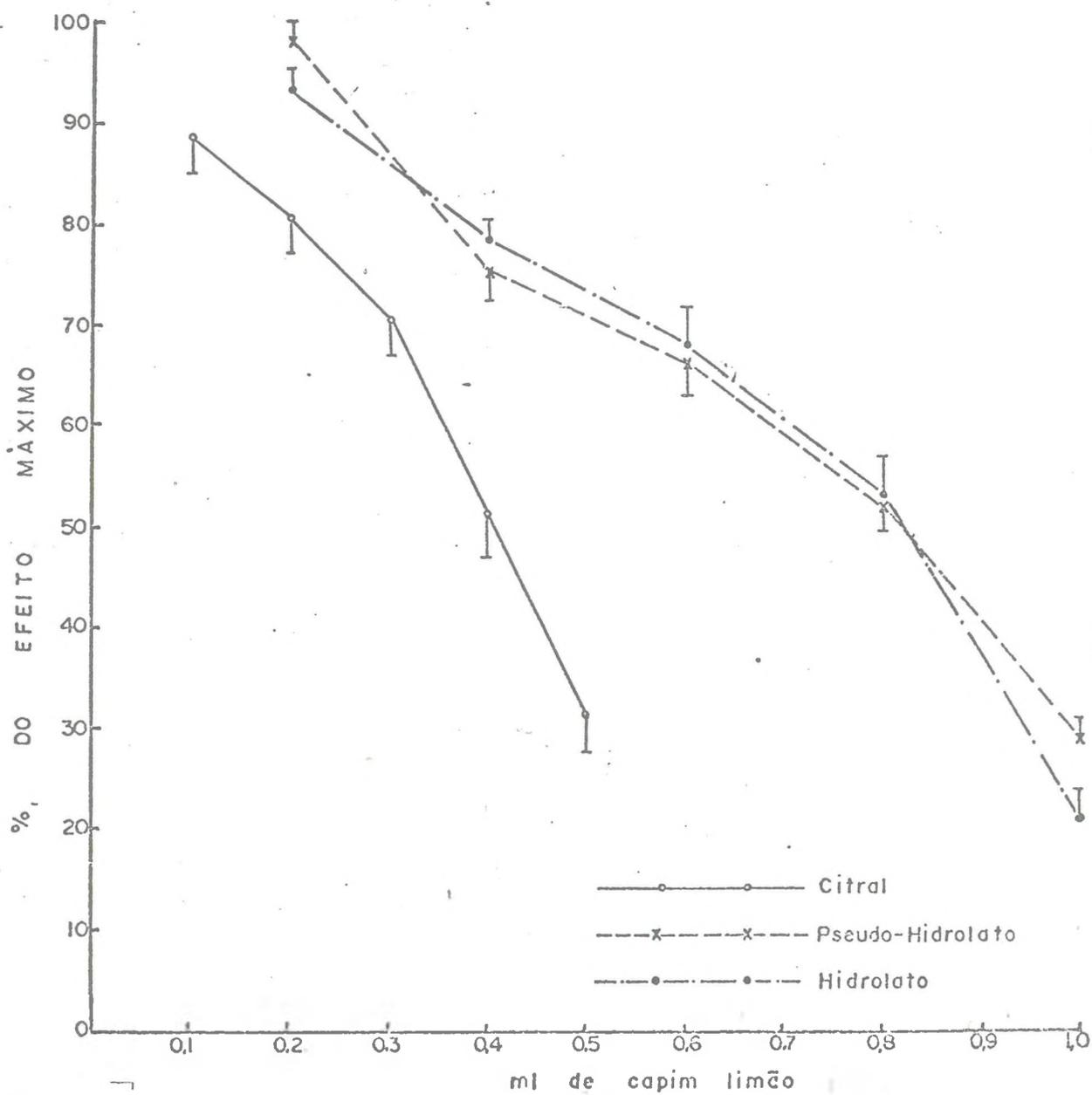
b) Acetilcolina foi usada dose 1 µg, a Histamina na dose 10µg, Bradicinina, 5µg e a Serotonina 10µg.

c) Os resultados são expressos em média ± desvio padrão (n=6).

FIGURA 12 - Útero isolado de rata.

Efeitos de doses crescentes de *Cymbopogon citratus* sobre o efeito máximo de dose padronizada de acetilcolina.

FIGURA 12



tonina que revelou um porcentual em torno de 80%. Estes resultados podem ser melhor analisados quando vistos através da Figura 13.

### 3.3 - Ações do *Cymbopogon citratus* no efeito espasmogênico do cloreto de bário e do cloreto de cálcio

#### 3.3.1 - Cloreto de bário em duodeno isolado de coelho

Conforme poderá ser visto na Figura 14, tanto o hidrolato quanto o citral, promovem relaxamento da contratura produzida por 5mg de cloreto de bário no duodeno isolado de coelho. Uma análise conjunta de todas as experiências está apresentada na Figura 15. Como fica claro dessa experiência, o *Cymbopogon citratus* apresenta realmente intenso efeito antiespasmódico.

#### 3.3.2 - Cloreto de cálcio em tecido uterino

O propósito dessas experiências foi verificar se o cálcio

FIGURA 13 - Íleo isolado de cobaia; comparação da atividade do citral sobre o efeito de diversos mediadores.

Painel A: ACh =  $1\mu\text{g}$ ; citral incubado por 3 minutos e repetida ACh sem lavagem prévia.

Painel B: H =  $10\mu\text{g}$ , citral incubado por 3 min. e repetida H sem lavagem prévia.

C: BK =  $5\mu\text{g}$ ; citral incubado por 3 min. e repetida BK sem lavagem prévia.

Painel D: 5-HT =  $10\mu\text{g}$ ; citral incubado por 3 min. e repetida 5-HT sem lavagem.

\* As setas indicam o momento da adição da substância em estudo na preparação.

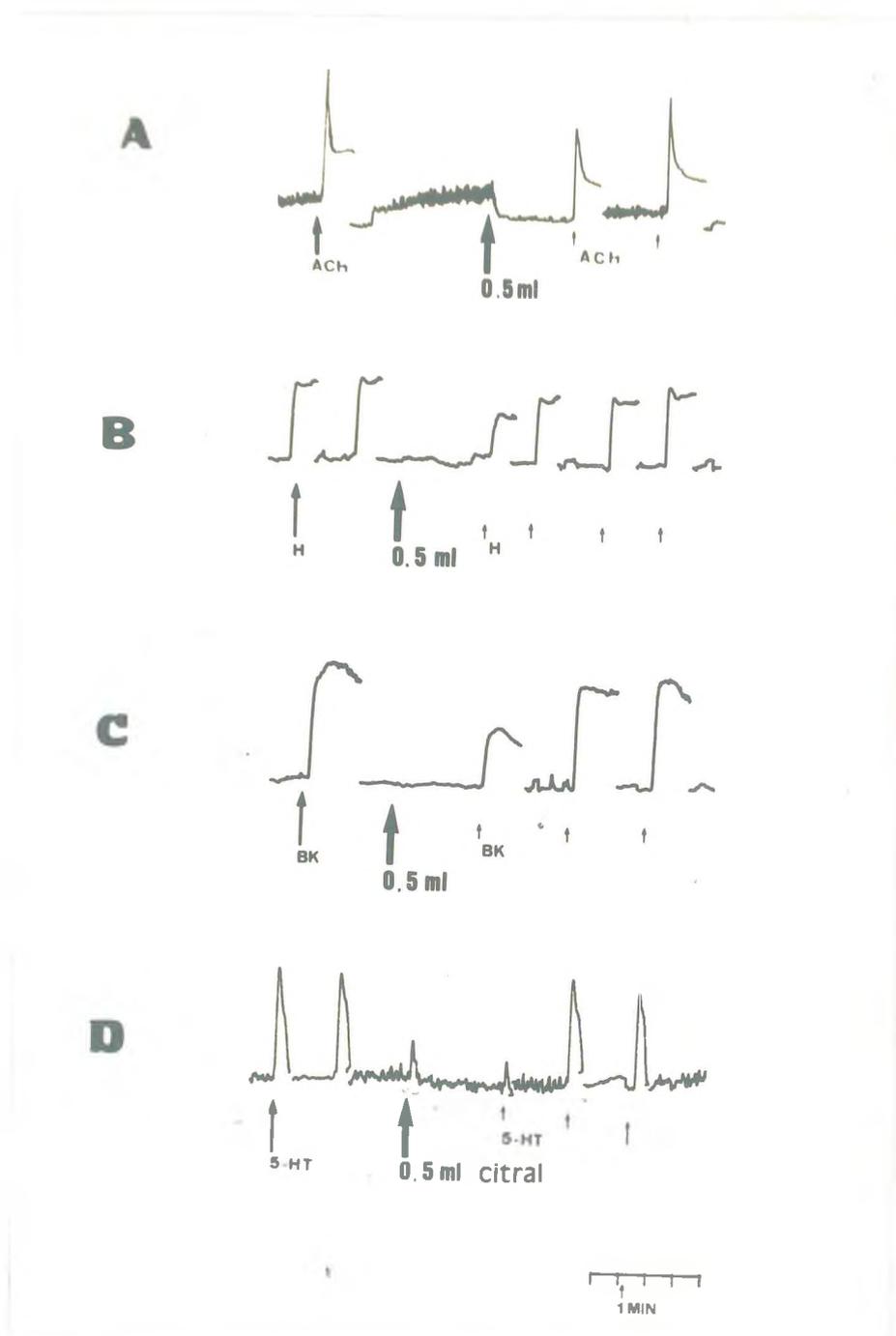


FIGURA 13

FIGURA 14 - Duodeno isolado de coelho; ação relaxante do *Cymbopogon citratus* sobre o espasmo induzido pelo cloreto de bário.

Painel A:  $BaCl_2$  = 5mg; citral acrescentado ao banho sem lavagem prévia.

Painel B:  $BaCl_2$  = 5mg; hidrolato acrescentado no banho sem lavagem prévia.

\* As setas indicam o momento da adição da substância em estudo na preparação.

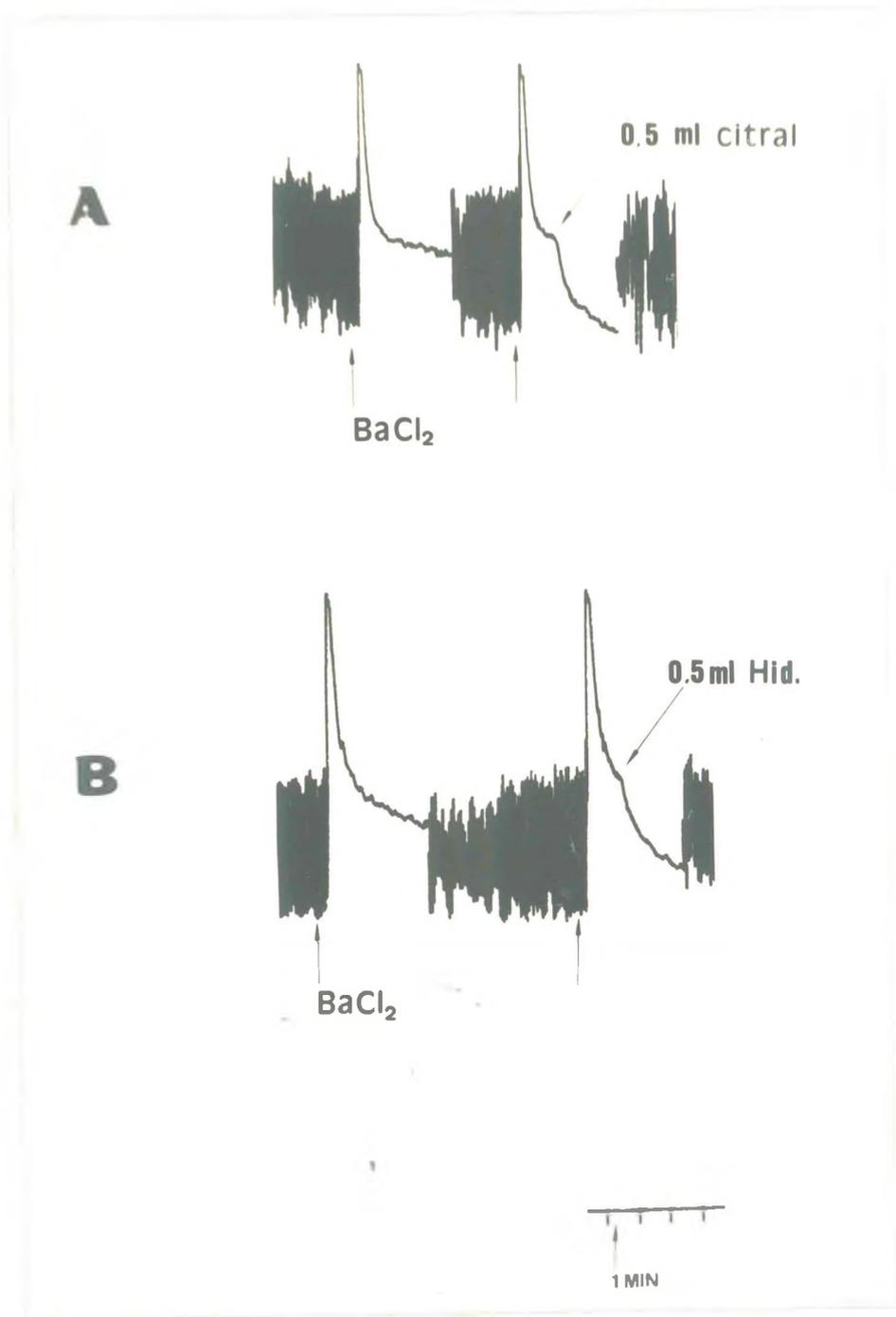
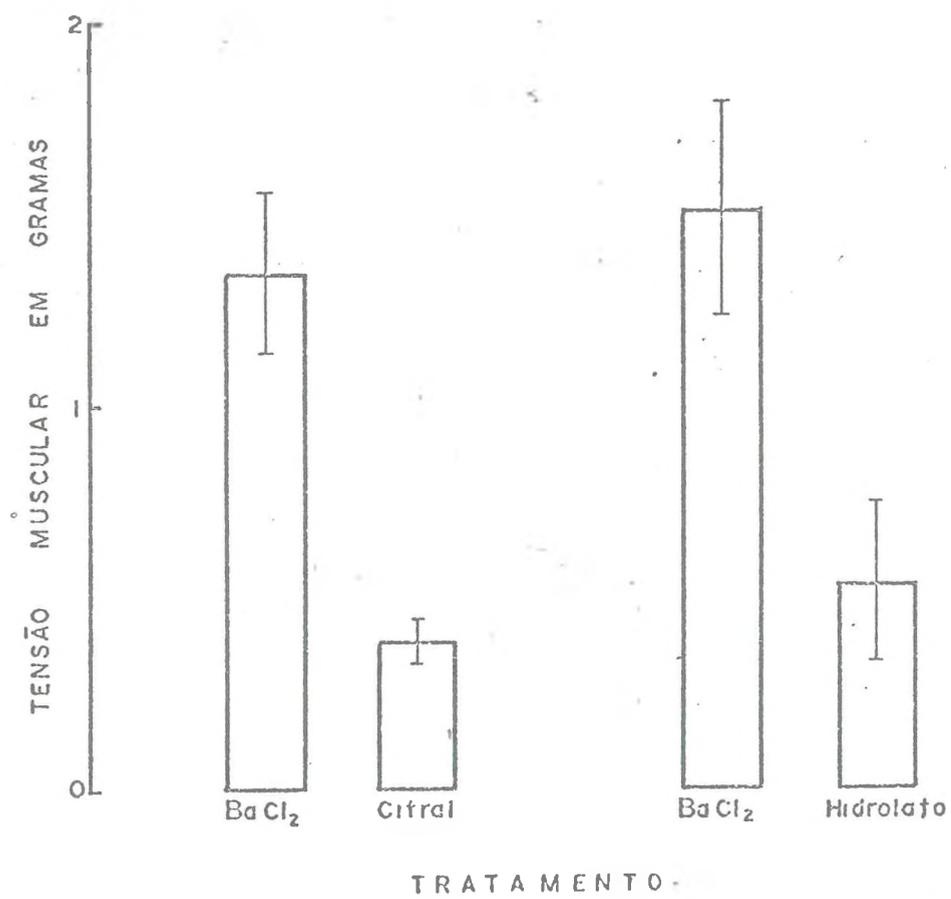


FIGURA 14

FIGURA 15 - Duodeno isolado de coelho.

Efeito do *Cymbopogon citratus* sobre a tensão muscular exercida por 5mg de cloreto de bário na preparação; tratamento:citral = 0,5ml e hidrolato = 0,5ml.

FIGURA 15



cio está envolvido no mecanismo de ação do *Cymbopogon citratus*. Os resultados na sua maioria foram obtidos de preparações uterinas, embora um pequeno número de observações tenha sido feita em duodeno de coelho; preferimos o primeiro, posto que a preparação é mais quiescente. É difícil, mesmo no útero medir as alterações observadas. Contudo, de seis experiências realizadas, um fato foi fácil de observar, como está representado na Figura 16, o cloreto de cálcio, quando colocado previamente na preparação, isto é, antecedendo o hidrolato do *Capim-limão*, bloqueou a inibição promovida pelo hidrolato. O sumário de todas as observações deste grupo está apresentado na Figura 17, que demonstra não haver diferença farmacológica significativa entre as curvas de ACh antes (período controle) e após os tratamentos supramencionados.

### 3.4 - Determinação do "Sleeping time"

Já durante os testes de toxidez aguda, por ambos os métodos utilizados nesse trabalho, verificamos que alguns animais mais permaneciam sonolentos por muitas horas, após a aplicação do óleo essencial. Baseados nestas observações e no fato de que o uso popular do chá de *Capim-limão* é indicado no tratamento da insônia, resolvemos abordar a sua atividade no tempo de sono. Os resultados estão apresentados na Tabela 6. Nes

FIGURA 16. - Útero isolado de rata.

Efeito do cloreto de cálcio sobre a inibição promovida pelo hidrolato de *Capim limão* sobre a contratatura máxima de uma dose de ACh previamente pa  
dronizada.

ACh = 1µg; CaCl<sub>2</sub> = 5mg, incubado por 3 minutos, seguido da dose de hidro  
lato também submetida a igual período de incubação, quando a dose de ACh  
foi repetida sem lavagem prévia.

\* As setas indicam o tempo de adição da substância em estudo na prepara  
ção.

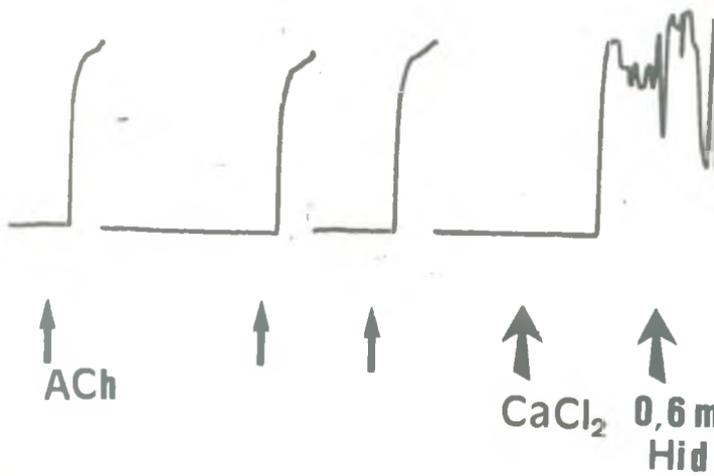


FIGURA 1

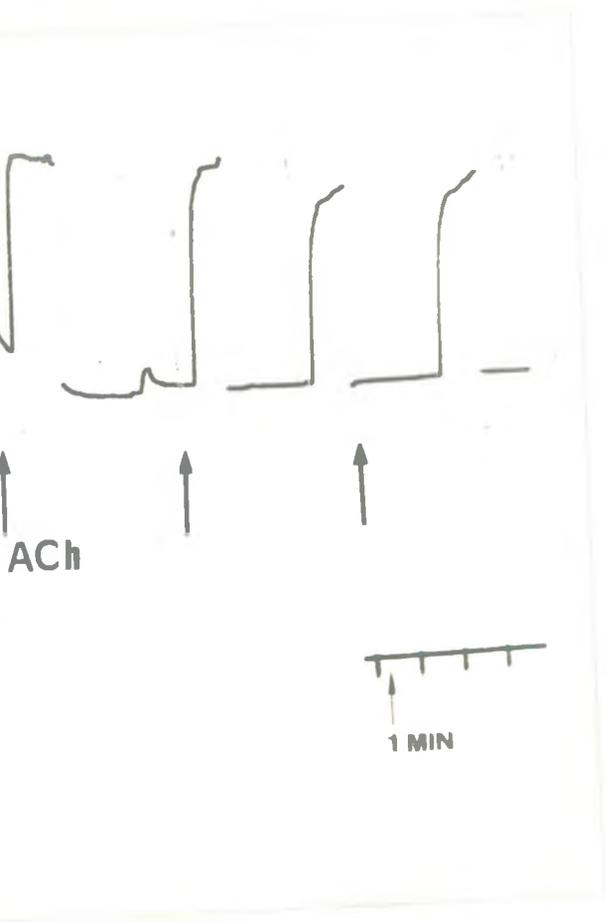


FIGURA 17 - Útero isolado de rata.

Inibição promovida pelo cloreto de cálcio sobre o efeito do hidrolato do *Capim limão* na tensão muscular exercida por uma dose de ACh previamente padronizada.

Tratamento: ACh = 1 $\mu$ g (1,2 e 3); CaCl<sub>2</sub> = 5mg; Hidrolato = 0,6ml.

FIGURA 17

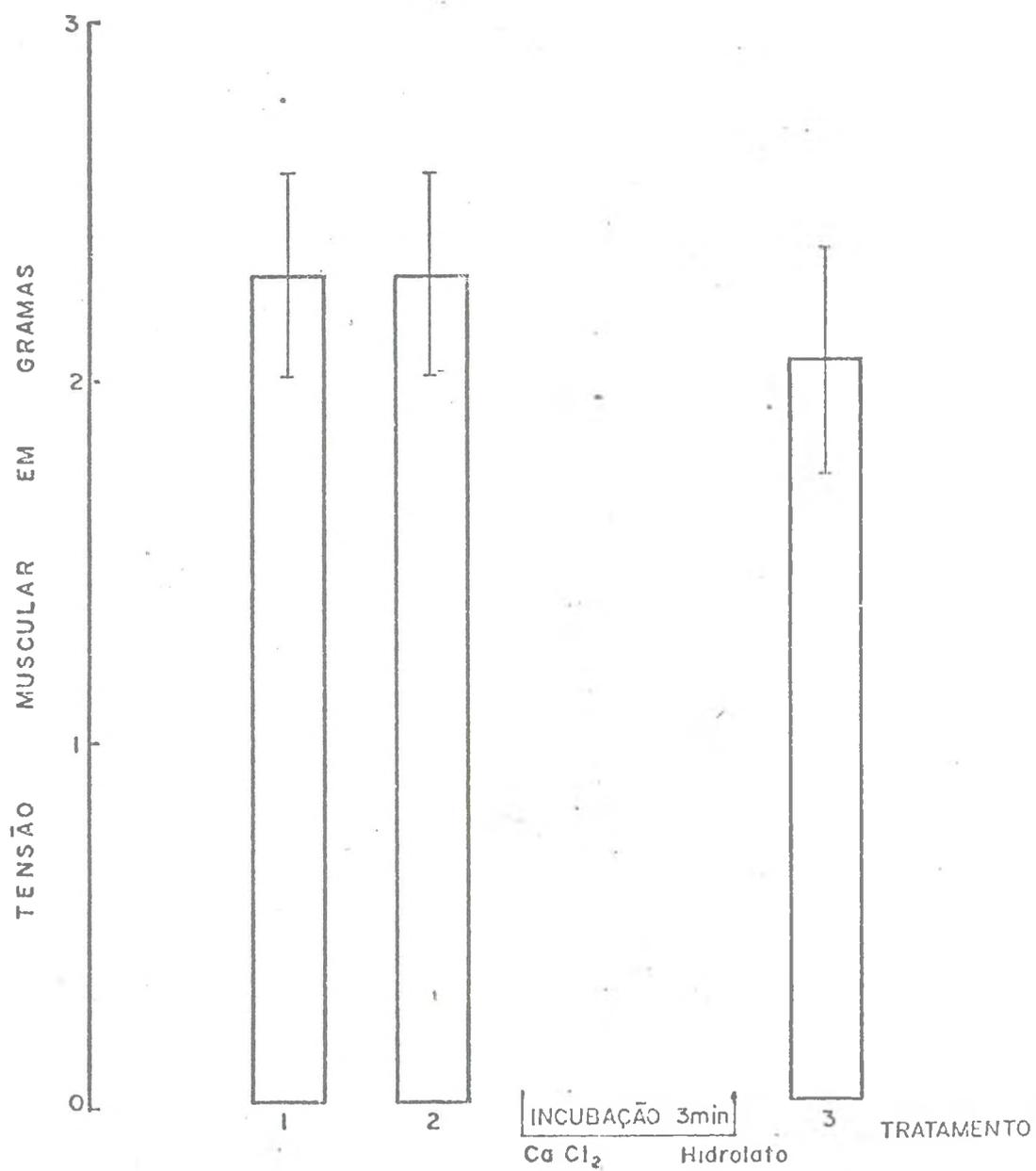


Tabela 6 - Sumário do Teste da atividade do *Cymbopogon citratus* no tempo de sono realizado em ratos Hooded.

GRUPOS (6 animais cada)	TEMPO DE SONO	
	Indução (min.)	Duração (hs)
I	3,40 ± 0,55	3,05 ± 0,31
II	3,60 ± 1,14	8,38 ± 2,49*

a) A dose do óleo essencial foi 1/5 da DL50 (diluído 1:10 em óleo de caroço de algodão).

b) O tionembutal foi usado como padrão (25mg/kg)

c) No grupo I: controle foi injetado apenas o tionembutal.

No grupo II: ensaio, foi injetada a dose de *Capim limão*, 30 minutos antes da dose de tionembutal.

d) O peso médio dos animais foi de 232g e a idade de 5 meses.

e) \* estatisticamente significativo,  $p < 0,001$ .

tas experiências observamos que o tempo de indução do sono praticamente não sofre alteração mas que  $1/5$  da *DL50* prolonga o "sleeping time" em mais de 100%.

#### 4 - DISCUSSÃO

De acordo com Craveiro e colaboradores (1981), o óleo do *Capim-limão* é um dos óleos essenciais mais importantes; por sua vez as características físico-químicas do óleo *lemon grass* comercial que é produzido em Fortaleza-Ce, comparado com padrões internacionais (Guenther et al. (1972) são equivalentes às do óleo tipo *West Indian*, considerado o de melhor qualidade. É óbvio que isso nos conduz como consequência à possibilidade de obtenção de um padrão farmacológico de qualidade semelhante.

O *Capim-limão* é planta bastante usada pela nossa população rural para os meios mais diversos. Em geral, ela é cultivada popularmente por toda a região nordestina e empregada como sudorífero e carminativo (Braga, 1976). O preparado é geralmente feito a partir da infusão das folhas.

Como um dos objetivos desse trabalho foi o de caracterizar os efeitos farmacodinâmicos do *Cymbopogon citratus*, de início, vieram a lume como efeitos prevalentes aqueles ligados a musculatura lisa, o que se relaciona de certo modo com o efeito carminativo supracitado. Aliás, outra espécie, de *Cymbopogon*, o *Cymbopogon proximus*, encontrado na etnofarmacologia do Oriente como antiespasmódico, foi em 1982 estudado

por Evans et al. Neste trabalho e noutro (Locksley et al., 1982), os autores descrevem dois potentes princípios antiespasmódicos para o intestino do coelho, o proximadiol e o criptomeridiol. Essas substâncias são derivados sesquiterpênicos e, por conseguinte de estrutura da mesma classe de outros componentes encontrados no óleo essencial de *Cymbopogon citratus*. O mais importante, é que essas substâncias apresentam propriedades anti-espasmódicas no músculo liso por mecanismo especial, já que produzem relaxamento intestinal sem abolir o movimento propulsivo do intestino (Sayed, 1980).

Como demonstramos desde o início deste trabalho (Figuras 5 e 6), no tocante ao *Cymbopogon citratus*, tanto o hidrolato, quanto o pseudo-hidrolato ou mesmo o próprio citral apresentou efeito antiespasmódico significativo (Figuras 10, 12, 15, 17). Por outro lado é interessante observar que nos dois casos os compostos são hidrocarbonetos e não os clássicos alcalóides e/ou seus derivados nitrogenados. Temos aqui, portanto, uma nova classe de agentes antiespasmódicos e, certamente, de mecanismos diferentes. É extremamente interessante verificar-se ainda como a cultura popular assimilou durante o curso de milhares de anos, o uso de plantas medicinais, que no caso do *Cymbopogon citratus*, certamente tiveram o odor como um principal atrativo para o seu uso. Aliás, recentemente Forster et al. (1980) um estudo de várias plantas que apresentaram atividade antiespasmódica na República Federal Alemã, concluem que grande parte deste efeito depende da presença de óleos essen-

ciais em várias delas.

É importante observar que em nossas pesquisas tanto hidrolato, que possui certa quantidade de substâncias fixas, quanto o pseudo-hidrolato que é uma espécie de dispersão do óleo, são potentes agentes antiespasmódicos. Certamente que o hidrolato apresentou-se sempre mais potente que o pseudo-hidrolato, demonstrando que durante o arraste a vapor do método extrativo, moléculas mais polarizadas ou mais ricas em hidroxilas, podem solubilizar-se n'água. Portanto, o fato de obtermos efeitos com o citral ou o óleo essencial como um todo, não invalida que no hidrolato possam ser encontradas outras substâncias além daquelas contidas no óleo essencial e que a nosso ver se aproximaria muito mais do chá como é preparado pelo povo.

Embora não tenhamos obtido qualquer efeito depressor na pressão arterial do cão pelo uso do hidrolato ou do pseudo hidrolato, Wingard et al. (1955), verificaram efeito depressor primário promovido por doses altas de citral, embora o efeito seja de duração muito curta. É óbvio que no nosso caso as doses usadas foram muito menores e com a substância na forma de hidrolato e pseudo-hidrolato, cujas concentrações pela própria natureza do material estão geralmente diluíssimas.

Foi com base nas interessantes observações obtidas no início do processo de "screening" que resolvemos nos concentrar sobretudo na atividade de comparar os efeitos do hidrolato, a nosso ver o componente mais próximo do chá, do

pseudo-hidrolato e do citral que corresponde a 80% do óleo essencial (Craveiro, et al. 1981). Daí porque havia necessidade de nos concentrarmos em poucas preparações biológicas; como o duodeno de coelho, o íleo de cobaia e o útero da rata. A primeira foi usada por ser uma preparação clássica, para estudo dos anti-espasmódicos, a segunda porque outros mediadores foram comparados e o útero por tratar-se de músculo liso diferenciado e fora do trato gastroentérico, para o qual há uma certa especificidade farmacológica. Como já nos referimos anteriormente os efeitos em outros músculos (coração e músculo esquelético) não tiveram uma relevância farmacodinâmica definida (Figura 4). Então, através de um estudo da relação dose resposta, verificamos que as tres formas farmacêuticas estudadas apresentavam o mesmo tipo de resposta, variando somente a potência, a melhor expressão está apresentada na Figura 7. Embora em todos os gráficos observe-se uma clara relação do tipo dose resposta, o efeito mais distinto foi observado com o hidrolato; isso nos faz crer que outras substâncias, provavelmente mais polares que permutam uma maior solubilidade no material aquoso e que certamente possuam atividade farmacológica definida na qual o criptomeridiol do *Cymbopogon proximus* (Locksley et al, 1982; Abdel-Moneim et al, 1969).

Um fato definido em todas observações com o citral, é uma espécie de efeito residual que a substância produz; embora o efeito inverta, há sempre uma diminuição do padrão ori-

ginal. Isso é de certo modo inexplicável uma vez que Phillips et al. (1976) verificaram em ratos e camundongos que este composto não se acumulava no organismo. Aliás, a dose usada para o citral era segura quando se considerava que a DL50 desta droga em ratos é de 4,96g/kg (Jenner et al. 1964) e a maior dose não-letal tolerada em camundongo é 400mg/kg (Le Bourhis e Soenen, 1973). Já nos referimos anteriormente que a substância também produz arritmias na preparação (Figura 9). É possível que o citral interfira com o cálcio, tal como o fazem outros óleos essenciais (Albuquerque, 1982).

Houve uma diferença substancial nos efeitos do citral no útero e no duodeno. Enquanto no útero o citral foi o mais potente inibidor no duodeno o hidrolato mostrou-se muito mais potente. Deve haver uma diferença de afinidade entre os dois órgãos para com a substância, Esse fato carece de maior esclarecimento em termos experimentação. Devido ao fato de o íleo de cobaia apresentar mais semelhança com as contrações observadas no útero que as do duodeno, e como o citral fosse o mais potente em útero e ao mesmo tempo o único produto puro, resolvemos submeter o íleo de cobaia a um ensaio com quatro agonistas diferentes.

Deste modo observamos que o citral bloqueia os quatro agonistas (Ach, H, Bk e 5HT), sendo que o efeito mais potente deu-se frente a serotonina. A natureza do bloqueio foi ensaiada experimentalmente em várias preparações não reportadas

neste trabalho e nos levam a crer que esse bloqueio é inespecífico; isso concorda com os estudos de Forster et al. (1980), os quais observam que os efeitos antiespasmódicos produzidos por plantas que continham óleos essenciais dependiam destes. Por outro lado, o himachalol um componente do óleo essencial do *Cedrus deodora* com atividade espasmolítica e de estrutura semelhante ao citral, isto é, derivado sesquiterpênico que apresenta efeitos espasmolíticos também inespecíficos (Kar et al., 1975) que acreditamos serem semelhantes aos observados, na presente pesquisa. Infelizmente, até o momento, não nos foi possível pesquisar se no hidrolato estão presentes o himachalol, alohimachalol, centdarol,  $\alpha$ -bisabolol e petasin que são constituintes semelhantes aos princípios constituintes do *Cymbopogon proximus* e logicamente do *Cymbopogon citratus*.

Os efeitos encontrados por nós usando o cloreto de Bário como agente espasmogênico (Goodman e Gilman, 1978) foram muito interessantes, uma vez que tanto o citral como o hidrolato antagonizaram a contração mantida ou da segunda fase induzidas por essa substância no duodeno do coelho. A Farmacologia do cloreto de bário é bem conhecida e sabemos que o composto aumenta a resistência da membrana celular e prolonga o potencial de ação e despolarização dos músculos lisos e esqueléticos (Sperelakis et al., 1967). Uma fração cristalina isolada de *Cymbopogon proximus* foi capaz de relaxar também o intestino de coelho, cujo espasmo havia sido induzido pelo

cloreto de bário (Abdel-Moneim, et al., 1969).

O efeito espasmolítico de outros óleos essenciais é conhecido de há muito (Augustin, 1935; Imazeki e KitaBatake, 1962; Rochat, 1970). É óbvio que muitos desses efeitos podem decorrer somente da atividade anestésica local (Goodman e Gilman, 1978) encontrada em muitos destes derivados como é o caso do anetoí (Albuquerque, 1982) de largo emprego em odontologia, há muitos anos. Pela própria natureza desse efeito, que envolveria a participação do  $Ca^{++}$  é que resolvemos de uma maneira muito geral verificar a interferência desse íon no mecanismo de ação do óleo essencial do *Cymbopogon citratus*. Em algumas de nossas experiências empregamos o  $Ca^{++}$  no útero isolado de rata e verificamos que o Cloreto de cálcio quando administrado antecipadamente ao hidrolato era capaz de abolir efeito do hidrolato sobre a inibição da contração da acetilcolina. Embora a análise desses dados ainda seja muito superficial, achamos que isso de certo modo vincula o  $Ca^{++}$  com o efeito bloqueador do hidrolato, uma vez que até o aparecimento de movimentos pendulares na preparação ocorreu segundo a descrição de Beleslin (1977). Mais importante ainda, o bloqueio da contração de Ach foi total, uma vez que não houve diferença estatística entre as primeiras curvas padrões e a última curva (Figura 17), determinada após os efeitos do  $Ca^{++}$  e do hidrolato. Certamente que fogem aos objetivos da presente pesquisa a explicação dos processos intrínsecos envolvidos no mecanis-

mo de ação das substâncias aqui utilizadas, mas sem dúvida, este achado do cálcio abre perspectiva novas para a continuidade do trabalho.

Hã outros aspectos importantes como o efeito sobre o "Sleeping time", onde descobrimos uma grande potenciação do sono barbitúrico com boa recuperação dos animais utilizados. Esse efeito poderia ser explicado através de uma ação anestésica geral como acontece com o metil-eugenol e outros derivados do eugenol há pouco tempo descritos por Sell e Carlini (1976), o primeiro dos quais é encontrado nas frações voláteis de *Myristica fragans* (Shulgin et al., 1967) e de *Croton zehntneri*, tipo Deiras (Craveiro et al., 1981) sendo portanto também um constituinte de outros óleos essenciais. Esses dados aqui discutidos em essência, abrem perspectivas novas para o conhecimento farmacológico do óleo de "lemongrass" do Nordeste Brasileiro.

Temos muitas razões para acreditar que o efeito espasmolítico presente no *Cymbopogon citratus* deve ser o mesmo, ou semelhante, ao descrito para *Cymbopogon proximus*. O citral possui algumas propriedades, inclusive espasmolíticas que ficaram muito bem demonstradas aqui, e que caracterizam os efeitos gerais encontrados, mas é possível que outros componentes menores sejam muito importantes do ponto de vista farmacológico. Assim, é necessário fracionar-se sobretudo os componentes sesquiterpênicos aonde poderão, talvez, ser encontrados componentes com ação espasmolítica muito intensa

e, que correspondem apenas a 1% do total de constituintes conforme já foi referido no início desta dissertação. Isso ainda justificaria a grande eficácia espasmolítica do hidrolato em musculatura lisa intestinal. Uma vez isolado este material, há de comparar-se os seus efeitos com os do citral.

Como essas estruturas não são nitrogenadas, elas oferecem uma oportunidade única de estudo de um mecanismo de ação ainda pouco conhecido.

## 5 - CONCLUSÕES

A presente pesquisa demonstra que o óleo essencial do *Capim-limão* (C.c.), seu hidrolato e o citral, este último, como constituinte puro do óleo, apresentam efeito espasmolítico, provavelmente de natureza inespecífica. Um "screening" farmacológico preliminar demonstrou que essas três drogas são destituídas de efeitos na musculatura esquelética e cardíaca, na pressão arterial e na diurese do cão. A DL50 do óleo essencial determinada pelo método de Tainter e Miller foi de 0,7ml.

Os estudos foram conduzidos sobretudo nas preparações duodeno de coelho, útero de rata, previamente estrogenizada e em íleo de cobaia. Em todas essas preparações o hidrolato, o pseudo-hidrolato e o citral bloquearam espasmos produzidos pela Ach ou pelo cloreto de bário ou inibiram os movimentos pendulares espontâneos no duodeno de coelho.

Um estudo mais detalhado foi conduzido em íleo de cobaia em presença de vários mediadores, destacando-se Histamina, Serotonina, Bradicinina e Acetilcolina em que o citral bloqueou todos os efeitos agonistas dessas substâncias na preparação.

Experiências conduzidas em útero de rata demonstraram que o cloreto de cálcio antagonizou as ações do hidrolato, no tocante ao bloqueio colinérgico produzido pelo mesmo, o que

indica a presença neste componente de constituinte ativo diferente do citral. A importância desse estudo está ligada a aspectos etnofarmacológicos do *Cymbopogon citratus* e ao desenvolvimento de substâncias antiespasmódicas cujos mecanismos certamente diferem dos convencionais.

As ações farmacológicas aqui encontradas **justificam** o uso de *Cymbopogon citratus*, como meio terapêutico na medicina tradicional, como carminativo, antiespasmódico e calmante.

## ABSTRACT

A pharmacological study of *Cymbopogon citratus* has been made studying its essential oil, hydrolate and citral, the last compound being a pure component of the oil. These drugs promoted a spasmolytic effect on gut smooth muscle, probably inespecific in nature.

A previous pharmacological screening demonstrated that the three substances are devoided of effects on cardiac and striated muscle, as well as on arterial blood pressure and on dog diuresis. The LD50 of the essential oil in mice was 0,7ml, as determined by the method of Tainter and Miller.

The studies were conducted mainly on duodenum of the rabbit, uterine preparation of the rat pretreated by estrogens and guinea pig ileum. In all the preparations, hydrolate or pseudohydrolate and citral blocked the spasms produced by Acetylcholine or barium chloride and inhibited the pendular movement spontaneously observed in rabbit duodenum.

A more detailed study was conducted in isolated guinea pig ileum, to study the blockade of citral towards other mediators such as histamine, serotonin, bradykinin and Acetylcholine; under this treatment citral promoted a blockade of the agonist effects produced by these drugs.

The experiment conducted in rat uterus demonstrated

that calcium antagonized the actions promoted by the hydrolate in regards to the cholinergic effect, which indicates that there is a substance in this material which differs from citral.

The importance of this study is linked to the ethnopharmacologic aspects of *Cymbopogon citratus* and the developments of antispasmodic drugs which are certainly different from the conventional ones.

The use of *Cymbopogon citratus* as a folk medicine is explained and justified by the present study.

## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-MONEIM, F.M.; AHMED, Z.F.; FAYEZ, M.B.E.; GHALEB, H. Constituents of local plants: XIV The antispasmodic principle in *Cymbopogon proximus*. *Planta Med.*, 17(3), 1969. 216p.
- ALBUQUERQUE, A.A.C. Efeitos farmacológicos do óleo essencial de *Croton zehntneri* Pax et Hoffm. vel. aff. *Dissertação de Mestrado*, 1982.
- AUGUSTIN, J. Pharmaceutical action of aromatics and volatile oils. *Riechstoff-Ind*, 10, 1935, 158p.
- BELESLIN, D. Analyse pharmacologique des mouvements de type pendulaire appraisant pendant le blocage, par le calcium, du peristaltisme de l'iléon isolé de cobaye. *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 171(4), 1977. 750p.
- BERNARDI, B.J. An anthropological approach: the problem of plants in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 2 (2), 1980. 98p.
- BONISSON, R. Les plantes medicinales. *Santé du Monde*, OMS, Geneva. Sep. 1973.
- BRAGA, R. Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. Fortaleza-Ce., 1976. 3a. edição.
- BREKHMANN, I.I. & GRINEVITCH, M.A. Oriental medicine: a computerized study of complex recipes and their components: analysis of recipes intended to cure certain diseases. *Am. J.*

- sis of recipes intended to cure certain diseases, *Am. J. Chin. Med.*, 9(1), 1981. 38p.
- BULBRING, E. *Archiv. F. Exper. Path u Pharmacol.*, 152, 1930. 257p. *apud* BURN, J.H. Practical Pharmacology Oxford, Blaewell Scientific Publications, 1952, p.30.
- BULBRING, E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm. *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 1946. 61p.
- CRAVEIRO, A.A.; MATOS, F.J.A.; ALENCAR, J.W. A simple and inexpensive steam generator for essencial oils extration. *J. Chem. Educ.*, 53(8), 1976. 652p.
- CRAVEIRO, A.A.; FERNANDES, A.G.; ANDRADE, C.H.S.; MATOS, F.J. A.; ALENCAR, J. W.; MACHADO, M.I, L. *Óleos essenciais de plantas do nordeste*. Fortaleza-Ce., *Edições UFC*, 1981.
- DANDIYA, P.C. & CULLUMBINE, H. Studies on aerous calamus.II. Some pharmacological actions of volatile oil. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 125, 1958.359p.
- DEICHMAN, W.B. & LeBLANC, T,J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. *J. Med. Hyg.Toxicol.*, 25, 1943. 417p.
- DE JALON, P.D. A simple biological assay of curare preaparations. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 1947. 33p.
- DE MELLO, J. F. Plants in traditional medicine in Brazil. *J. Ethnopharmacol.*, 2(2), 1980. 55p.
- DENISENKO, P.P. & NURALIEV, N. Abu Ali Ibn-Sina and pharmacology, on the millennium of the birth of Avicenna. *Farmakol. Toksikol.*, 43(6), 1980. 754p.

- DER MARDEROSIAN, A.H.; GILLER, F.B.; ROIA Jr. F.C. Phytochemical and toxicological screening of household ornamental plants potentially toxic to humans: I. *J. Toxicol Environ Health*, 1(6), 1976, 953p.
- ELMI, A.S. Present State of Knowledge and Research on the plants used in traditional medicine in somalia. *J. Ethnopharmacol.* 2(2), 1980. 27p.
- EVANS, F.E.; MILLER, D.W.; CAIRNS, T., BADDELEY, G.V.; WENKERT, E. Structure analysis of proximodiol (cryptomeridiol) by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. *Phytochemistry*, 21(4), 1982. 938p.
- FARKAS, L. Active principles of plants of traditional medicine as models of new drugs. *J. Ethnopharmacol*, 2(2), 1980. 148p.
- FORSTER, H.B.; NIKLAS, H. & LUTZ. Antispasmodic effects of some medicinal plants. *Planta Med*, 40(4), 1980. 319p.
- GONZALES, J. Medicinal plants in Colombia. *J. Ethnopharmacol*, 2(2), 1980. 47p.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. Guanabara Koogan, 5a. Edição, 1978.
- GUENTHER, E. Essential oils of the plant family gramineae. *The essential oil.* New York, R. Krieger, 1972. v.4. 65p.
- GUPTA, B.K. Studies on the genus *Cymbopogon* Spreng. VIII: A contribution to the classification of Indian Species of *Cymbopogon*. *J. Bombay Nat. Hist. Soc*, 75(2), 1978. 453p.
- HEGNAUER, R. Medical plants-in the past, today and tomorrow. *Planta Med*, 34(1), 1978. 25p.
- HERRMANN, E.C. Jr. *Progr. Med. Virol*, 3, 1961, 158p. *apud* MALONE, 1981.

- HOLTON, P.W. A modification of the method of Dale and Laidlaw for standardization of posterior pituitary extract. *Brit. J. Pharmacol. Chemother*, 3, 1948. 328p.
- HUKOVIC *apud* UNIVERSITY OF ENDINBURGH Department of Pharmacology. Pharmacological experiments on isolated preparations. 2ed. *Endinburgh*, Levingstone, 1970. 163p.
- IMAZEKI, I & KITABATAKE, Y. Effect of essential oils and their components on the isolated intestine of mice. *Yakuzaku Zasshi*, 82, 1962. 1328p.
- JENNER, P.M.; HAGAN, E.C.; TAYLOR, J.M.; COOK, E.L.; FITZHUGH, O.G. Food flavourings and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity. *Fd Cosmet. Toxicol*, 2, 1964. 327p.
- KAR, K.; PURI, U.N.; PATNAIK, G.K.; SUR, R.N.; DHAWAN, B.N.; KULSHRESTHA, D.K.; RASTOGI, R.P. Spasmolytic constituents of *Cedrus deodora* (Roxb.) Loud: pharmacological evaluation of Himachalol. *J. Pharm. Sci*, 64(2), 1975. 262p.
- LAMBO, T.A. Medicinal Plants and Herbs. *J. Ethnopharmacol*, 2 (2), 1980. 4p.
- LATUM, D.N. The knowledge of medicinal plants in Africa today. *J. Ethnopharmacol*, 2(2), 1980. 17p.
- LEBOURHIS, B. & SOENEN, A. M. Recherches sur l'action psychotrope de quelques substances aromatiques utilisées en alimentation. *Fd. Cosmet. Toxicol*, 11, 1973. 1p.
- LOCKSKEY, H.D.; FAYEZ, M.B.E.; RADWAN, A.S; CHARI, V.M.;CORDELL, G.A.; WAGNER, H. Constituents of local plants. XXV, Constitution of the Antispasmodic principle of *Cymbopogon proxi*

- mus*, *Planta Med*, 45(1), 1982, 22p.
- LOEFGREN, A. Notas Botânicas (Ceará), 2a, Edição Publicação nº2, Série I-A, Ministério da Viação e Obras Públicas, Inspeção de Obras Contra as Secas, Imprensa Inglesa, Rio de Janeiro, 1923.
- MAGNUS, R. Versuche am Überleben den Dundarm von saugetieren - I - Mitterlung. *Arch.f. d. ge. Physiol*, 102, 1904. 151p.
- MALONE, M.H. In: Proc. 7th Symposium Farmacognosie 1980 (VIOLON, CHR, V. MAES and A. VERCRUYSSSE, Eds.). Uitg. Urige Universiteit Brussel, Brussels, 3, 1981.
- MARINI-BETTÖLO, G.B. Gli estratti di piante nella moderna farmacia. *Farmaco, Edizione Scientifica*, 22, 1967, 243p.
- MARINI-BETTÖLO, G.B. I prodotti organici naturali nelle farmacopee. *Chimica e Industria*, 51, 1969a, 509p.
- MARINI-BETTÖLO, G.B. Estratti Fitoterapici. *Cronache Farmaceutiche*, 1969b.
- MILLER, L.C. & TAINTER, M.L. Estimulation of the ED<sub>50</sub> and Its Error by Means of Logarithmic-Probit Graph Paper. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, 57, 1944. 264p.
- MITCHELL, J.C. & ROOK, A.J. Diagnosis of contactdermatitis from plants. *Int. J. Dermatol*, 16(4), 1977. 266p.
- NATORI, S. Application of herbal drugs to health care in Japan. *J. Ethnopharmacol*, 2(2), 1980, 70p.
- NAVES, Y.R. The composition of essential oils. *The P. & E.O.R.* 1951, 191p.
- NOGUEIRA, B.C. D'ALMEIDA. Vocabulário das Palavras Guaranis

- usadas pelo Tradutor da Conquista Espiritual do Padre A, Ruiz de Montoya. *Anais da Biblioteca Nacional do Rio de Janeiro*. vol.VII, 1879, Tip. Nacional, Rio de Janeiro.
- PHILLIPS, J.C. KINGSNORTH, J.; GANGOLLI, S.D.; GAUNT, I. F., Studies on the absorption, distribution and excretion of citral in the rat and mouse. *Fd. Cosmet. Toxicol*, 14 (6), 1976. 540p.
- QICHENG, F. Some current study and research approaches relating to the use of plants in the traditional chinese medicine. *J. Ethnopharmacol*, 2 (1), 1980. 63p.
- ROCHAT, J. Essential oils, Antispasmodic activity and active constituents, *Bull. Tech. Gattefosse*, 65, 1970. 67p.
- SAYED, M.D. Traditional medicine in health care. *J. Ethnopharmacol*, 2(2), 1980. 22p.
- SCARBOROUGH, J. & NUTTON, V. The preface of Dioscorides Materia Medica: Introduction, Translation and Commentary. *Trans Stud Collphysicians Phila*, 4(3), 1982. 227p.
- SELL, A.B. & CARLINI, E.A. Anesthetic Action of Methyleugenol and Other Eugenol Derivatives. *Pharmacology*, 14, 1976. 377p.
- SHELLARD, E.J. Some pharmacognostical implications of herbal medicine and other forms of medicine involving plants. *Soc. Health J*, 102(5), 1982. 221p.
- SHULGIN, A.T.; SARGENT, T.; NARANJO, C. The chemistry and psychopharmacology of nutmeg and of several related phenylisopropylamines: in Efron, Holmstedt and Kline *Ethnophar*

*macologic search for psychoactive drugs*, 1967. 214p.

SPERELAKIS, N.; SCHNEIDER, M.F.; HARRIS, E.G. Decreased  $K^+$  conductance produced by  $Ba^{++}$  in frog sartorius fibers. *J. Gen. Physiol*, 50, 1967, 1583p.

SVENDSEN, A.B. & SCHEFFER, J.J.C. Natural products in therapy. Prospects goals and means in modern research. *Pharm Weekbl*, 4(4), 1982. 103p.

THAPA, R.K.; BRADU, B.L.; VASHIST, V.N.; ATAL, C.K. Screening of *Cymbopogon* species for useful constituents. *Flavour Ind*, 2(1), 1971. 51p.

WINGARD, C.; HITCHCOCK, P.; TEAGUE, S. A survey of aldehydes with respect to their action on the blood pressure. *Arch Int Pharmacodyn*, 102, 1955, 84p.

ZOLLA, C. Traditional medicine in Latin America, with particular reference to Mexico. *J. Ethnopharmacol*, 2(2), 1980.41p.