

## **EFEITO DO EXTRATO BRUTO DA *MORINDA CITRIFOLIA* (NONI) SOBRE A LATÊNCIA E TEMPO DE SONO INDUZIDO PELA CETAMINA EM CAMUNDONGOS**

*Moema Sousa de Oliveira (pesquisadora do ICV), Rozeverter Moreno Fernandes (Orientador, Depto de Morfofisiologia Veterinária – UFPI), Silvéria Regina de Sousa Lira (co-orientadora, Depto de Morfofisiologia Veterinária-UFPI), Maria Zenaide de Lima Chagas Moreno Fernandes (Depto de Bioquímica e Farmacologia – UFPI), Leopoldo Fabrício Marçal do Nascimento (colaborador )*

### **Introdução**

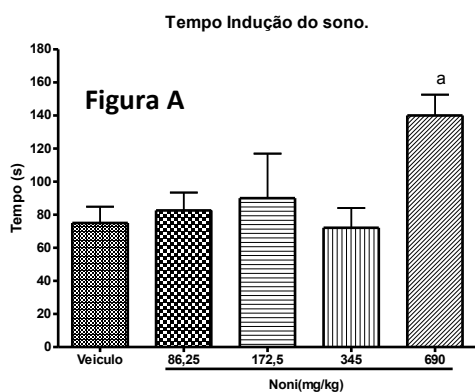
A espécie *Morinda citrifolia* L., comumente conhecida como noni, pertence à família Rubiaceae, é uma planta de porte pequeno a médio com folhas permanentes. (WANG; SU, 2001). Segundo West et al. (2006) todas as partes da planta têm usos tradicionais e modernos, incluindo raízes e casca (tintura e remédios), tronco (lenha, instrumentos), além das folhas e frutos (alimento e remédios). Estudos de Denge et al (2007), demonstraram a atividade do noni, como agonista receptor do GABA<sub>A</sub>, produzindo um efeito sedativo e analgésico. A cetamina muito utilizado como anestésico para humanos e, principalmente, veterinário (VASCONCELOS et al, 2005). Seu mecanismo primário de ação dá-se pelo bloqueio dos receptores NMDA por ligação ao sítio da fenciclidina (PCP), localizado no interior do canal iônico, resultando em propriedades farmacológicas responsáveis por sedação, hipnose e analgesia (FERREIRA, 2004). Com base nestas considerações, o objetivo deste trabalho foi investigar a interferência do extrato bruto do noni na latência e tempo de sono no modelo de sono induzidos pela Cetamina em camundongos.

### **2. Material e método**

Os frutos maduros (8,0 a 10kg ) de *M. citrifolia* coletados no município Altos(PI), foram imersos em tanques de inox com água clorada por 10 minutos, enxaguados e secos. Foram cortados em fatias e deixados em repouso de 24 a 48hs. Uma alíquota de 1 mL do extrato bruto de noni (EBN) foi previamente pesada, identificada e colocada em estufa a 45° C (± 2) . A massa média obtida referente a 1 mL foi relacionada ao respectivo volume total, obtendo-se então a massa total em mg/mL. Para avaliar o tempo de sono foram utilizadas 80 fêmeas de camundongos albinos (*Mus musculus*), adultas, pesando entre 20 a 30 g, provenientes do Biotério de manutenção de animais destinados à experimentação da UFPI, mantidos à temperatura de 24°C±1, com ciclo claro/escuro de 12 h e livre acesso à ração (Purina Chow) e água. Os animais foram divididos em dez grupos (n=8), sendo seis grupos tratados EBN nas doses (86,25;172,5;345 e 690 mg/Kg) e dois grupos controle tratados com veículo (água destilada- volume de 0,1mL/10g/PC) pelas vias intraperitoneal (i.p.) e oral (v.o). Após uma hora dos tratamentos com EBN e veículo o sono foi induzido pela administração intraperitoneal de cetamina (150 mg/kg). Foram observados a latência, que corresponde ao período entre a administração da cetamina e a perda do reflexo postural e a duração do sono, que corresponde ao período da perda do reflexo até sua completa recuperação. Os resultados foram analisados através de ANOVA seguido pelo teste Tukey, as diferenças foram consideradas significativas quando p< 0,05.

### **3. Resultados e Discussão**

O peso seco do extrato bruto do fruto da *Morinda citrifolia* (noni) utilizado foi de 69,0 mg/ml. A administração por via i.p. do EBN, demonstrou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) para a dose de 690 mg/Kg em relação ao veículo, como demonstrado na Figura A. A duração do sono por esta via não demonstrou diferença significativa entre os grupos (Figura B). Como demonstrado na Figura C, o EBN em todas as doses utilizadas por via oral apresentou uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) no tempo de indução do sono em relação ao grupo tratado com veículo. A dose de 172,5 apresentou ainda um tempo de indução significativamente inferior ( $p < 0,05$ ) que as demais doses. O tratamento, entretanto não influenciou a duração do sono para os diferentes tratamentos (Figura D).



a =  $p < 0,05$  vs controle. ANOVA, seguida de Tukey

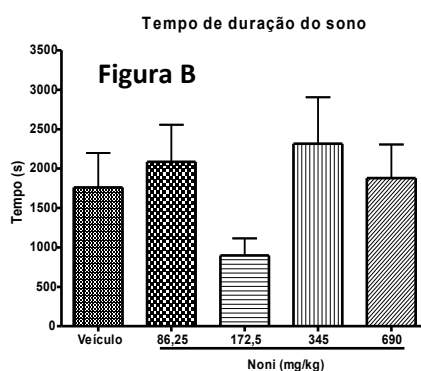
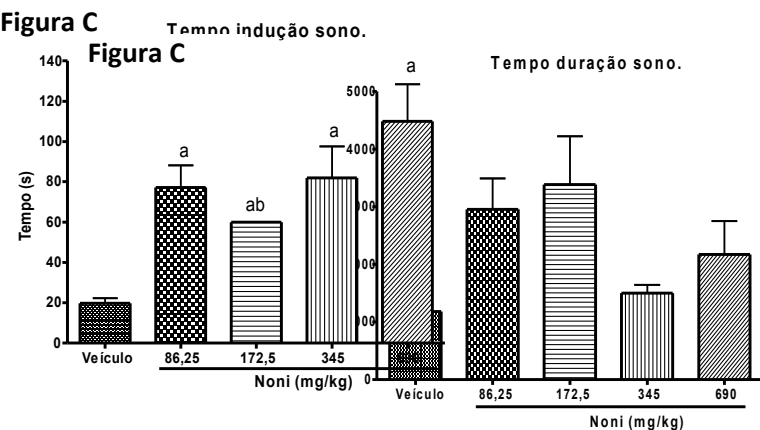


Figura 1- Efeito do tratamento com extrato de noni por via intraperitoneal na indução (A) e duração (B) do sono induzido por cetamina em camundongos



a =  $p < 0,05$  vs controle; b =  $p < 0,05$  vs noni 100. ANOVA seguida de

Figura D

Figura 2 - Efeito do tratamento com extrato de noni por via oral na indução (C) e duração (D) do sono induzido por cetamina em camundongos.

O pré-tratamento com o óleo essencial de Araçá doce, Araçá goiaba e Cidreira (200 e 400 mg/kg) e Araçá azedo (400 mg/kg) produziu significativa potenciação do tempo de sono induzido pela cetamina em camundongos (FAUTH *et al.*, 2002). O tempo de sono induzido pela cetamina potenciado pelos óleos essenciais pode ter vantagens, já que pode permitir a diminuição da dose de cetamina e, conseqüentemente, seus efeitos colaterais (MCMOHAN, 1993). De acordo com o Lovell (1986) o tempo de sono é influenciado por fatores como: dias diferentes, linhagens e sexo dos animais, isto pode explicar as diferenças encontradas em nossos resultados já que utilizamos fêmeas e o tempo de sono possivelmente foi influenciado pelo ciclo estral. Fang *et al* (1996), demonstraram uma diferença significativa no tempo de anestesia com Cetamina durante ovariectomia em ratas. A cetamina é uma droga de neurofarmacologia complexa, uma vez que interage com vários tipos de receptores em diversos locais de ligação, além de agir, direta ou indiretamente sobre as monoaminas; acetilcolina, noradrenalina e dopamina (GARCIA, 2007). A potenciação do sono por cetamina,

produzida pelos óleos essenciais pode ser mediado pela inibição das enzimas P4509 ou pela própria ação no Sistema Nervoso Central (FAUTH et al., 2002). Em nossos estudos é possível que o extrato influencie a absorção da cetamina, entretanto há necessidade de uma melhor investigação, uma vez que não podemos descartar a influencia da fase do ciclo estral no modelo adotado.

### **Conclusão**

De acordo com os resultados apresentados neste experimento podemos concluir que, o extrato de *Morinda citrifolia* (noni) foi capaz de aumentar o tempo de indução do sono quando administrado na dose de 690mg/kg por via intraperitoneal e em todas as doses (86,25; 172,5; 345 3 690mg/k) quando utilizado por via oral, sem interferência na duração do sono.

**Apoio** - Agradecemos a UFPI pela concessão da Bolsa de Iniciação Científica e a equipe do Laboratório de Fisiologia /CCA/UFPI.

### **Referências Bibliográficas**

- DENG, S.; WEST, B.J.; PALU, A.K.; ZHOU, B-N.; JENSEN, C.J. Noni as an anxiolytic and sedative: A mechanism involving its gamma-aminobutyric acid effects. **Phytomedicine** 14, 517-522, 2007.
- FANG, J.; FISHBEIN, W. Sex differences in paradoxical sleep: influences of estrus cycle and ovariectomy. **Brain Research**. 734, 275-285, 1996.
- FAUTH, S.; CAMPOS, A. R.; SILVEIRA, E.R.; RAO, V. S.; *Efeitos de óleos essenciais de plantas no tempo de sono induzido por cetamina em camundongos* Ver. **Brasileira de Farmacognosia**, 2002.
- FERREIRA MBC. Anestésicos Gerais. In: **Farmacologia Clínica – Fund. da Terap. Racional** (Fuchs FD; Wannmacher L, Ferreira MBC, eds). Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, pp. 157-158, 182. 2004.
- GARCIA JBS. Cetamina uma nova leitura. **Prática Hospitalar**. 2007;53:214-6.
- LOVELL, D.P., *Variation in pentobarbitone sleeping time in mice*, **Lab. animals**, 20, p. 85-90, 1986..
- MCMOHAN, S., B., LEWIN, J.R., WALL, P. D. **Curr. Opin. Neurobiol**. 1993.
- SU, B. N.; PAWLUS, A. D.; JUNG, H.; KELLER, W. J.; MCLAUGHLIN, J. L.; KINGHORN, A. D. Chemical Constituents of the Fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their Antioxidant Activity. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 592-595, 2005.
- VASCONCELOS, S.M.M.; ANDRADE, M.M.; SOARES, P.M.; CHAVES, B.G.; PATROCÍNIO, M.C.A.; SOUSA, F.C.F.; MACÊDO, D.S, **Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia**. **Rev.psiquiatria**. clín. v.32,( n.1), São Paulo, 2005.
- WANG, M. Y.; SU, C. Cancer Preventive Effect of *Morinda citrifolia* (Noni). **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 952, p. 161 – 168, 2001.
- WEST, B. J.; JENSEN, C. J. WESTENDORF, J. Noni juice is not hepatotoxic. Research and Development Department, Tahitian Noni International, American Fork, UT 84003, USA. **World Journal Gastroenterol**, Utar, v. 14, n. 12, p. 3616- 3619, 2006.nal, 1997. 943 p.

**Palavras-chave:** Noni. Cetamina. Sono.