

EFEITO DO EXTRATO DE SACACA (*Croton cajucara*, BENTH) NAS GLÂNDULAS MAMÁRIAS DE RATAS SUBMETIDAS À OOFORECTOMIA¹EFFECTS OF THE EXTRACT OF SACACA (*Croton cajucara*, BENTH) IN OOPHORECTOMIZED RAT MAMMARY GLAND¹Nara Macedo Botelho BRITO², Gilberto Pinheiro Nunes da SILVA NETO³, Inês Ohashi TORRES, Felipe Torres PACHECO³ e Lorena Lira BATISTA³

RESUMO

Objetivo: verificar o efeito da *Croton cajucara* Benth (sacaca) nas glândulas mamárias de ratas submetidas à ooforectomia. **Método:** utilizados 10 ratos (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar, fêmeas, virgens, adultos, pesando entre 200 – 250 gramas; todas submetidas à ooforectomia bilateral e distribuídas de maneira randomizada em dois grupos, recebendo as substâncias por gavagem: GC (n=5), no qual foi administrado 0,5 ml de soro fisiológico; GS(n=5), administrado 5mg/kg de extrato de sacaca. As substâncias foram administradas no período de 28 dias. Realizada a mastectomia do 1º par abdomino-inguinal e o material levado à análise histológica. O teste estatístico utilizado foi o de Kruskal-Wallis. **Resultados:** verificou-se diminuição do número de alvéolos e da secreção intra-ductal no grupo Sacaca, apresentando diferença, estatisticamente, significativa em relação ao grupo controle (P<0,05). **Conclusão:** a *Croton cajucara*, Benth, apresentou um efeito anti-estrogênico sobre a glândula mamária de ratas.

DESCRITORES: Sacaca, Mama, Ratos

INTRODUÇÃO

A mama é, seguramente, um órgão-alvo ainda desconhecido, uma vez que, atualmente, é impossível obter resultados significativos e específicos sobre a fisiologia mamária, podendo ser muito útil considerar os resultados dos recentes achados das várias áreas biomédicas, entre elas a farmacologia, e procurar integrá-los e transportá-los ao estudo da mama, com o conseqüente desenvolvimento de linhas de pesquisas específicas sobre a fisiologia mamária¹.

A ciência moderna vem despertando progressivo interesse em relação às plantas da Amazônia, visto que, o uso popular atribui a tais ervas efeitos alcançados, até então, somente por medicamentos industrializados, como analgésicos, antiinflamatórios, cicatrizantes entre outras finalidades².

Uma planta medicinal muito usada nesta região também, é o *Croton cajucara*, Benth (*Euphorbiaceae*),

conhecida, popularmente, como sacaca e utilizada sob a forma de infuso ou decoto de sua casca e folhas^{2,3,4}. Vários autores relatam propriedades antiinflamatória^{5,6}, hipoglicemiante⁷, antiulcerogênicas^{8,9,10}, hipocolesterolêmicas¹¹ e antiestrogênica¹².

No entanto, apesar dos usos difundidos pela população, não foi possível encontrar na literatura informações a respeito de suas ações na glândula mamária. Além disso, os resultados do uso empírico de plantas medicinais mostram-se, com o passar do tempo, uma alternativa para as terapêuticas tradicionais. Por outro lado, o desconhecimento dos efeitos adversos de algumas destas ervas e seus usos indiscriminados por influência de modismos ou fatores culturais suscita o interesse em conhecer melhor suas propriedades deletérias, bem como, confirmar, cientificamente, seus resultados terapêuticos^{2,3}.

Recebido em 14.12.2005 - Aprovado em 08.03.2006

¹ Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará, com apoio do Instituto Evandro Chagas e financiamento da Funtec-Sectan.

² Prof^a. Dra. da Universidade do Estado do Pará

³ Graduandos de Medicina da Universidade do Estado do Pará

OBJETIVO

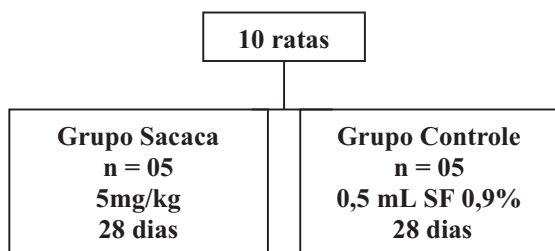
Verificar o efeito da *Croton Cajucara Benth* nas glândulas mamárias de ratas submetidas à ooforectomia.

MÉTODO

Amostra

Utilizados 10 ratos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, fêmeas, virgens, adultos, pesando entre 200 e 250 gramas, provenientes do biotério do Instituto Evandro Chagas (Belém – Pará), adaptados ao Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará por 15 dias antes do início do experimento, mantidos em ambiente controlado, com água e ração *ad libitum*.

Os animais distribuídos por randomização em dois grupos de estudo, cada qual com 5 (cinco) animais, sendo que as substâncias foram administradas via oral por gavagem, do seguinte modo:



Procedimentos

Os animais foram submetidos à anestesia inalatória de éter etílico, depilados manualmente e feita laparotomia mediana de 2 cm para abordagem dos ovários, os quais foram ligados proximal e distalmente em conjunto a 1 cm do corno uterino, sendo por fim seccionados. Realizada a laparorrafia com algodão 3-0. Depois de 20 dias, as ratas foram submetidas à citologia vaginal esfoliativa, com escovinhas de endocérvice embebidas em solução de soro fisiológico de acordo com o método descrito por Gronroos e Kauppila (1959)¹³; em seguida o conteúdo espalhado em lâmina, e logo submersa em álcool absoluto para fixação. Coraram-se, estas, pelo método de Shorr-Harris e analisadas ao microscópio óptico a fim de caracterizar o ciclo estral. Ao 20º dia do experimento, as ratas receberam as substâncias de acordo com cada grupo e dias pré-determinados. Após esse período, submetidas à anestesia inalatória por éter etílico, sendo, então, realizada a mastectomia do 1º par abdômino-inguinal por depilação manual da região, seguida por incisão cutânea de forma quadrada, cujos lados medem, aproximadamente, 1 cm ao redor da glândula para análise histológica e morfométrica.



FIGURA 1 - Primeiro par abdômino-inguinal de glândula mamária.

As peças foram fixadas em solução de Bouin por 72 h e, então, submetidas ao processamento histológico de rotina. Os cortes foram obtidos em micrótomo ajustado para 5 micrômetros, corados pela Hematoxilina-eosina e analisados ao microscópio óptico. No estudo utilizou-se ocular k da Zeiss, com retículo de integração contendo 25 pontos organizados em cinco fileiras, acoplado em microscópio de luz com aumento final de 100 vezes. Os dados foram anotados em protocolos de estudo e levados à análise estatística. Utilizou-se o teste e Kruskal Wallis e o índice de hipótese de nulidade adotado foi de 0,05%. Todos os animais foram submetidos à eutanásia com dose letal de éter etílico ao final do experimento.

RESULTADOS

TABELA I - Distribuição das ratas dos Grupos controle (GC) e sacaca (GS), quanto ao número de ácidos mamários por campo

Número de ácidos	GC	GS
Rata 1	8	6
Rata 2	8	5
Rata 3	5	4
Rata 4	8	5
Rata 5	8	6
Média	7,4	5,2

Fonte: Protocolo de pesquisa
P = 0,037 (Kruskal-Wallis)

TABELA II - Distribuição das ratas dos grupos controle (GC) e sacaca (GS), quanto à presença de vacuolização intracitoplasmática

Vacuolização Intracitoplasmática	GC	GS
Rata 1	intensa	moderada
Rata 2	intensa	moderada
Rata 3	leve	leve
Rata 4	moderada	moderada
Rata 5	intensa	intensa

Fonte: Protocolo de pesquisa
P = 0,37 (Kruskal-Wallis)

TABELA III - Distribuição das ratas dos grupos controle (GC) e sacaca (GS), quanto à secreção intra-ductal

Secreção intra-ductal	GC	GS
Rata 1	Presente	pouca
Rata 2	Presente	pouco
Rata 3	Presente	ausente
Rata 4	Presente	pouco
Rata 5	Presente	presente

Fonte: Protocolo de pesquisa
P = 0,016 (Kruskal-Wallis)

DISCUSSÃO

A planta *Croton cajucara Benth* é amplamente utilizada na Medicina popular da Amazônia para o tratamento de grande variedade de doenças, principalmente, desordens gastro-intestinais.^{9,14}

Apesar do uso difundido da sacaca, não se encontrou na literatura informações a respeito de sua ação na glândula mamária. Luna-Costa e col (1999)¹⁵ observaram sua ação antiestrogênica em vagina de ratas.

Os resultados do uso empírico de plantas medicinais mostram uma alternativa para as terapêuticas tradicionais. Contudo, o desconhecimento dos efeitos adversos de algumas dessas ervas e seus usos indiscriminados por influência de modismos ou fatores culturais suscita o interesse em conhecer melhor suas propriedades deletérias, bem como, confirmar, cientificamente, seus resultados terapêuticos.

Os procedimentos realizados no estudo foram orientados pela Medicina tradicional.¹⁶ Como a maior parte da população utiliza a droga por via oral, optou-se por gavagem em dose terapêutica.

O peso dos animais foi indiferente comparando-se os dois grupos, pois em ambos as ratas apresentaram ganho ponderal pouco significativo, proporcional ao esperado de acordo com o número de dias do experimento em que receberam água e ração *ad libitum*. Discordando do estudo de Santos e col (2001)¹⁷, que notou um aumento de peso inicialmente, seguido de

perda ponderal na fase final do estudo de animais submetidos à ooforectomia, recebendo ou não estrógenos conjugados.

Neste trabalho, não houve diferença em relação ao número de ductos/campo, comparando-se o grupo controle e o grupo sacaca, estando ambos diminuídos.

Verificou-se diminuição do número de alvéolos no grupo Sacaca deste experimento (Tabela I), apresentando diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

Esses achados estão de acordo com os encontrados no trabalho de Shida e col (2001)¹⁸, que constatou que a utilização do danazol, altera a quantidade de alvéolos, mas não influencia no número de ductos. No entanto, o estudo de Santos e col (2001)¹⁷ demonstrou aumento do número de ductos, bem como do número de alvéolos em ratas estimuladas com estrogênios conjugados.

Nas ratas do grupo controle foi comum o achado de secreção intra-ductal, presente em todas as ratas estudadas. Porém, no grupo sacaca a secreção, embora presente, apresentou-se de maneira escassa, gerando um resultado estatístico significativo. Também houve uma diminuição da vacuolização intra-plasmática no grupo sacaca, porém, não foi suficiente para comprovar estatisticamente essa variação.

A mama de ratas em estro permanente apresenta desenvolvimento da unidade lóbulo-acinar com secreção intraluminal (atividade secretora) e um nítido predomínio dos ductos sobre os alvéolos, possivelmente resultante da estimulação crônica pelos estrogênios.^{18,19}

A diminuição do número de ácinos mamários/ducto terminal, menor intensidade de vacuolização intra-citoplasmática e a escassez de secreção intraductal nas mamas dos animais do grupo sacaca, quando comparados ao grupo controle, demonstra maior grau de hipotrofia glandular nos animais do primeiro grupo, que também apresentaram intensa rarefação glandular, com predomínio de tecido adiposo, ocorrendo, portanto, a substituição do estroma interlobular de mamas jovens por tecido adiposo, devido à diminuição dos hormônios estrogênicos, como ocorre naturalmente com o decorrer da idade.

Nos animais do grupo controle foram encontradas áreas de tecido mamário moderadamente desenvolvido. Esses achados ratificam, portanto, a existência de efeito anti-estrogênico da sacaca sugerido por Luna Costa e col(1999) em vagina de ratas.¹⁵

CONCLUSÃO

A *Croton cajucara, Benth*, (sacaca) apresenta efeito anti-estrogênico sobre a glândula mamária de ratas.

SUMMARY

EFFECTS OF THE EXTRACT OF SACACA (*Croton cajucara*, BENTH) IN OOPHORECTOMIZED RAT MAMMARY GLAND

Nara Macedo Botelho BRITO, Gilberto Pinheiro Nunes da SILVA NETO, Inês Ohashi TORRES, Felipe Torres PACHECO, Lorena Lira BATISTA - Universidade do Estado do Pará

Objective: To verify the effects of the *Croton Cajucara Benth* (sacaca) in oophorectomized rat mammary gland. **Method:** The authors used 10 *Rattus norvegicus albinus*, female, virgins, adults, weighting 200 – 250 grams. In everyone were realized bilateral oophorectomize and they were distributed into control (n=5), and experimental groups (n=5), that received distilled water (0,5 mL) and sacaca's extract (5mg/kg) per oral, respectively. The substances were administred per 28 days. The first pair of abdominal-inguinal mammary gland was dried up and it's submitted to histologic evaluation. After, the authors used Kruskal-Wallis as statistic test. **Results:** There were significant diferences between experimental and control groups (P<0,05). **Conclusion:** The *Croton cajucara*, Benth presented an anti-estrogenic effect on rat mammary gland.

KEY-WORDS: Sacaca, gland mammary, rat

REFERÊNCIAS

- 1 - PINOTTI JA, MONTRUCCOLLI GC. Fisiologia da mama. In: Pinotti JA e col. *Compêndio de Mastologia*. 1ª ed. São Paulo (SP): Manole; 1991. p 11-20.
- 2 - PIMENTEL, AAMP. Cultivo de Plantas medicinais na Amazônia. Belém (PA): FCAP, Serviço de Documentação e Informação; 1994.
- 3 - MARTINS, JEC. *Plantas medicinais na Amazônia*. 2ª ed. Belém (PA): CEJUP; 1989.
- 4 - RODRIGUES RM. *A flora da Amazônia*. 1ª ed. Belém (PA), CEJUP, 1989 p 92.
- 5 - CARVALHO JCT e col. Investigation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of trans-dehydrocrotonin, a 19-nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Medica*. 1992; 62(5):402-4.
- 6 - Ichiara Y e col. Cajucarinolide and iso-cajucarinolide: anti-inflammatory diterpenes from *Croton cajucara*. *Planta Medica*. 1992; 58(6):549-51.
- 7 - FARIAS RAF e col. Hypoglycemic effect of trnas-dehydrocrotonin, a nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Medica*. 1997; 63(2):558-61.
- 8 - BRITO ARMS; RODRIGUEZ JA, HIRUMA-LIMA CA, HAUN M, NUNES DS. Antiulcerogenic from the bark of *Croton cajucara*, Benth on experimental gastric ulcer models in rats and mice. *J Pharm Pharmacol*. 1998; 51 (12): 341-6.
- 9 - HIRUMA-LIMA CA, SPADARI-BRATFISCH RC; GRASSI-KASSISSE DM, BRITO ARMS. Antiulcerogenic mechanisms of dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. *Planta Medica*. 1999; 65 (4): 325-30.
- 10 - HIRUMA-LIMA CA, GRACIOSO JS, NUNES DS, SOUZA-BRITO ARM. Effects of an essential oil from the bark of *Croton cajucara*, Benth on experimental gastric ulcer models in rats mice. *J Pharm Pharmacol*. 1998; 51(12):341-6.
- 11 - FARIAS RAF, NETO MFO, VIANA GSB, RAO VSN. Effects of *Croton cajucara* extract on serum lipids of rats fed diet. *Phytotherapy research*. 1996; 10(8): 697-9.
- 12 - BRITO NMB, LAMARÃO LG, DAMOUS SHB, BRITO RB, CARVALHO RA. Morfologia e morfometria do epitélio cérvico-vaginal, após o uso de óleo de copaíba em ratas ooforectomizadas. *Ver Par Méd* 2001; 15(4): 42-6.
- 13 - GRONROOS M, KAUPPILA O. Hormonal-cyclic in rats under normal conditions and under stress as revealed by vaginal smears after Shorr staining. *Acta Endocrinol* 1959; 32: 261-71.
- 14 - BIGHETTI EJ, HIRUMA-LIMA CA, GRACIOSO JS, BRITO AR. Anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents of the essential oil of *Croton cajucara* Benth. *J Pharm Pharmacol*. 1999; 51(12): 1447-53.
- 15 - LUNA-COSTA AM, SILVA JC, CAMPOS AR, RAO VS, MACIEL MA, PINTO AC. Antiestrogenic effect of trans-dehydrocrotonin, a nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara*, Benth in rats. *Phytoter Res* 1999; 13(8): 689-91.
- 16 - MACIEL MA, PINTO AC, ARRUDAAC et al. Ethnopharmacology, phitochemistry and pharmacology: a successful combination in the study of *Croton cajucara*. *J Ethnopharmacol* 2000; 70(1): 41-55.
- 17 - SANTOS LOM, BIONDO-SIMÕES MLP, IOSHII SO. Efeito dos estrógenos conjugados e da medroxiprogesterona sobre a mama: estudo experimental. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23(8): 507-13.
- 18 - SHIDA JY, GEBRIM LH, SIMÕES MJ, BARACAT EC, LIMA GR. Estudo morfológico e morfométrico da mama de ratas em estro permanente, tratadas com Danazol. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23(1): 41-5.
- 19 - SOUZA AZ. Contribuição para ao estudo da mama de ratas em estro permanente, em hipotireoidismo experimental [dissertação]. São Paulo: Universidade Estadual de São Paulo; 1970.

Endereço para correspondência:

Nara Macedo Botelho Brito
Trav Perebebuí. 340, Belém – PA.
Tel: (91)32760829
e-mail: narabrito@amazon