

Yara S. Medeiros, Gina S. Morato, Edelson
F. Morato, Rosa M.R. Valle, Thereza C. M.
Lima, Giles A. Rae, João B. Calixto (**)

RESUMO

Estudos de nosso laboratório sugerem que o ácido tânico (AT) exerce diversos efeitos "in vitro" ou "in vivo", podendo ser responsável por várias ações inespecíficas freqüentemente observadas com extratos brutos de plantas medicinais. O presente trabalho amplia estes estudos em outros modelos biológicos. A administração crônica ou aguda, por via oral (v.o.), de AT em ratos não produziu alterações gástricas ou no processo inflamatório. Em ratos não-diabéticos observou-se modificações variáveis na glicemia de acordo com a metodologia empregada. O AT, cronicamente (v.o.), não interferiu na reprodução de fêmeas, embora constatou-se redução do número de filhotes de machos tratados. O AT (3mg/kg, v.o.) provocou aumento da diurese, porém doses mais elevadas não modificaram o volume urinário. Os testes hematológicos demonstraram que o AT possui efeito anticoagulante "in vitro", sem modificar a fragilidade de hemácias ou na homeostase sanguínea "in vivo". No músculo esquelético, o AT reduziu a resposta contrátil à acetilcolina, enquanto no músculo cardíaco (átrio esquerdo) observou-se efeito inotrópico positivo ou negativo. Estes resultados estendem os estudos anteriores e reforçam a sugestão de que parte significativa dos efeitos inespecíficos observados com extratos brutos de plantas medicinais podem estar relacionados com a presença de taninos nos mesmos.

INTRODUÇÃO

Em estudos anteriores realizados em nosso laboratório foi verificado que diversas plantas utilizadas pela medicina popular para o tratamento de diferentes enfermidades apresentam, entre outros constituintes, elevado teor de taninos.

Mais recentemente, vários centros de pesquisa (Kimura *et al.*, 1983, 1984), incluindo nosso laboratório (Calixto & Nicolau, 1984; Takahashi *et al.*, 1984), demonstraram

(*) Financiado pela CEME

(**) Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina.

que o ácido tânico (AT) pode produzir distintos efeitos farmacológicos tanto "in vivo" quanto "in vitro". Esses resultados permitiram indicar que alguns efeitos inespecíficos freqüentemente observados após a administração de extratos brutos de plantas medicinais poderiam estar relacionados com a presença de taninos.

O presente trabalho fornece evidências adicionais a esse respeito, analisando a influência do AT em outros testes biológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

ANIMAIS

Foram empregados ratos Wistar de ambos os sexos, criados em ambiente com temperatura ($23 \pm 10^{\circ}\text{C}$) e luz (ciclo claro-escuro, 12 horas) controladas, tendo água e ração disponíveis "ad libitum". Foram também utilizados sapos de ambos os sexos.

EXPERIMENTOS "IN VIVO"

Atividade antiedematogênica

O edema experimental foi induzido através da administração de 0,1ml de solução de carragenina (1mg/ml) na região plantar de uma das patas posteriores dos ratos, sendo a outra pata controle (injetado idêntico volume de salina). A estimativa do volume de ambas as patas foi feita através do emprego de pletismógrafo (Winder *et al.*, 1957). Várias medidas foram realizadas em um intervalo de tempo de 0-4 horas após a injeção de carragenina. Em cada medida os valores-controle foram subtraídos dos valores - teste. Os animais foram divididos em grupos que receberam os seguintes tratamentos, 30 minutos antes da injeção intraplantar de carragenina: a) solução salina, via intraperitoneal (i.p.); b) indometacina (2mg/kg, i.p.); c) AT (100mg/kg, i.p.); d) AT (100 mg/kg, via oral, v.o.).

Efeitos sobre a diurese

Os animais foram pesados e hidratados, v.o., com 5ml de solução salina a 37°C . A seguir, receberam pela mesma via de administração as seguintes doses de AT: 1, 3, 10 e 30 mg/kg enquanto que o grupo controle recebeu idêntico volume de salina. Os animais foram colocados em gaiolas metabólicas para coleta de urina em provetas graduadas, tendo sido realizadas as leituras dos volumes dos grupos controles e AT.

Efeitos sobre a glicemia

Animais normoglicêmicos

Ratos mantidos em jejum por 18 horas foram assim distribuídos: a) tratados com AT (10 e 30 mg/kg, i.p.); b) tratados com AT (100 e 300mg/kg, v.o.) e c) tratados com salina (i.p. ou v.o.). As coletas de sangue foram realizadas através de punção do plexo retro-orbital, 1 ou 6 horas após a administração do AT. As dosagens de glicose foram

executados pelo método enzimático (LABTEST[®]).

Animais hiperglicêmicos

Ratos em jejum por 18 horas foram divididos em dois grupos que receberam AT (300 mg/kg, i.p. ou 300mg/kg, v.o.). Os controles correspondentes receberam salina. Após 5 horas, administrou-se a todos os animais solução de glicose (3g/kg, v.o.), sendo os mesmos sangrados após 1 hora para dosagem das glicemias.

Efeitos sobre o tempo de coagulação sanguínea (TC) e a fragilidade osmótica de hemácias de ratos

O TC avaliado no sangue de animais previamente injetados com salina ou AT (30 mg/kg, i.p. ou 300mg/kg, v.o.). Foi utilizado o método de Lee & White, modificado (Lee & White, 1913).

A fragilidade osmótica das hemácias foi avaliada nestes mesmos animais através de alíquotas de 0,05ml de sangue com anticoagulante, que foram adicionadas a várias concentrações de NaCl (0,9; 0,45; 0,30 e 0,10%). Decorridos 30 min, o material foi centrifugado e a porcentagem de hemólise determinada através da leitura espectrofotométrica em 545nm (Creskoff *et al.*, 1949). Os valores encontrados foram comparados com valores normais para cada osmolaridade (Dacie, 1960).

Efeitos sobre a fertilidade, gestação e desenvolvimento da prole

Aparelho reprodutor feminino

Foram utilizados dois grupos experimentais de 8 ratas, tratadas com solução de AT (1 e 10mg/kg, i.p.) durante 8 dias. Decorridos 5 dias de tratamento foram colocados 3 ratos em cada gaiola, visando-se o acasalamento entre os animais. O peso corporal bem como o número de fêmeas que engravidaram foram avaliados.

Aparelho reprodutor masculino

Ratos machos com aproximadamente 3 meses de idade foram tratados com solução de AT (1 e 10mg/kg, i.p.), durante 30 ou 60 dias, o que corresponde ao período de formação e maturação dos espermatozoides nestes animais (Kamboy & Dhaman, 1982). Três dias antes do término do tratamento, 3 ratos tratados foram colocados em cada gaiola com 8 fêmeas virgens e não tratadas, visando-se o acasalamento. As fêmeas utilizadas ficaram em observação para a constatação, acompanhamento e avaliação das condições de nascimento dos filhotes.

As determinações dos pesos corporais dos animais tratados com AT foram realizadas a cada 15 dias. Terminado o tratamento os animais foram sacrificados e os testículos, próstata, vesículas seminais, canais deferentes, epidídimos, tireóide e adrenais foram isolados e os seus pesos úmidos determinados.

Efeito sobre a gestação

Ratas adultas normais foram acasaladas sob as mesmas condições experimentais descritas anteriormente. Após a constatação do início da gestação (presença de espermato-

ides no esfregaço vaginal = 1º dia de gestação), um grupo de ratas foi tratado com 100mg/kg de AT, i.p. durante os 10 primeiros dias de gestação e um segundo grupo com a mesma dose, a partir do 10º dia até o final da gestação (21º dia). No 10º dia de gestação, os animais, sob anestesia, de éter foram laparotomizados e o número de implantes em cada corno uterino foi quantificado e posteriormente comparado com o número de nascimentos provenientes dessas fêmeas. Assim, pretendeu-se verificar a influência do AT na implantação do ovo (primeiros dez dias de tratamento) e/ou de um possível efeito abortivo (tratamento após o 10º dia de gestação) (Weniger et al., 1982).

Efeito sobre a prole

Foram estudadas as proles de fêmeas tratadas com AT na dose diária de 1 ou 100 mg/kg, i.p., antes e durante o período de acasalamento. Após o período de desmame, por volta de 25º dia, separaram-se os animais machos das fêmeas. Os animais permaneceram em número de 7 a 8 por gaiola, de acordo com o tratamento administrado às respectivas mães. Um segundo grupo de animais machos e fêmeas foi tratado, após o período de desmame, e acompanhado durante 8 semanas. A solução de AT foi acrescentada à água oferecida aos animais em bebedouros de cor escura, correspondendo a uma dose média de 100mg/kg. A quantidade de líquido ingerida em cada gaiola foi anotada diariamente. A avaliação do peso corporal foi realizada em intervalos de 3 a 4 dias. No final do estudo, os animais foram sacrificados e o peso úmido dos seguintes órgãos foram determinados: tireóide, adrenal, próstata, testículo, canal deferente, vesícula seminal e epidídimo. Animais tratados somente com salina serviram como controles em todos os experimentos. O desenvolvimento da prole dos diversos grupos de fêmeas tratadas com AT foi cotejado graficamente através da curva de desenvolvimento ponderal.

Efeito sobre a mucosa gástrica

Decorridas 6 horas da administração de AT (3, 10, 30 e 100mg/kg, i.p.) ou salina, ratos machos foram sacrificados por anestesia profunda com éter. Os estômagos foram removidos, abertos ao longo da grande curvatura, lavados, fixados em placas de cor-tiça e, com auxílio de lente manual quantificou-se o número e o local preferencial das lesões na mucosa gástrica.

Em outra série de experimentos ratos foram tratados durante 5 dias consecutivos com AT (1, 3, 10 e 30mg/kg, i.p.) ou salina. Seis horas após a última injeção verificou-se a incidência de úlceras gástricas através da mesma metodologia.

EXPERIMENTOS "IN VITRO"

Efeitos em testes hematológicos

Fragilidade de hemácias

Amostras de 1ml de sangue, obtidas de ratos por punção cardíaca, foram colocadas em tubos de ensaio contendo 1ml de salina ou solução de AT (0,5; 1; 2; 4 ou 8mg/ml). Após homogeneização suave, a mistura foi deixada em repouso por 2 horas em temperatura

ambiente, centrifugada durante 10 minutos a 2000 rpm, e o sobrenadante coletado para posterior dosagem de hemoglobina (Drabkin & Austin, 1935).

Tempo de Coagulação

Foram colhidas amostras de 1ml de sangue de ratos por punção cardíaca. As alíquotas foram colocadas em tubos contendo 1ml de salina ou AT (1;2;4 e 8mg/ml). O TC foi avaliado a 37°C, pelo método de Lee-White, modificado (Lee & White, 1913).

Efeito sobre o átrio esquerdo de rato

Após o sacrifício do animal e abertura da cavidade torácica, o átrio esquerdo foi removido e montado sob uma tensão basal de 1,0g para registro de contrações isométricas em 10ml de solução de Tyrode a 37°C, borbulhada com 95% O₂ - 5% CO₂. Imediatamente após a montagem, iniciou-se a estimulação elétrica da preparação por meio de eletrodos de platina (pulsos quadrados de 2mseg, voltagem 50% acima do limiar, a 2-3 Hz). Decorridos 30 min do início da estimulação, o átrio esquerdo foi exposto a doses crescentes cumulativas de AT (1-1000 µg/ml).

Efeito sobre o músculo esquelético: reto-abdominal de sapo

Tiras de reto abdominal de sapo, livres de aponeurose e medindo cerca de 2,0 x 0,4cm foram montadas para registro de contrações isotônicas em 10ml de solução aerada de Ringer a temperatura ambiente, e sob uma carga basal de 1,0g. Após 30-40 min de equilíbrio foram construídas 4 curvas dose-resposta cumulativas sucessivas à acetilcolina a intervalos de 60 minutos. A primeira curva foi obtida na ausência e as demais na presença de doses crescentes de AT (0,5 a 2,0mg/ml), adicionadas 20 min antes de cada curva. Para avaliar o grau de dessensibilização das preparações no decorrer dos experimentos, em uma preparação por dia obtiveram-se 4 curvas sucessivas à acetilcolina na ausência do extrato.

DROGAS

Foram empregadas soluções aquosas de ácido tânico (Merck); carragenina (Viscarin, Marine Colloids); indometacina e cloridrato de acetilcolina (Sigma).

As soluções foram preparadas com água bidestilada e deionizada e sais P.A.(Merck).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As comparações entre os valores médios dos grupos experimentais e controles dos diferentes experimentos foram analisados pelo teste "t" de Student para amostras não relacionadas, análise de variância e chi-quadrado (Snedecor, 1946). Níveis de probabilidade obtidos com os testes estatísticos inferiores a 5% (p < 0,05) foram considerados como significantes.

RESULTADOS

TESTES "IN VITRO"

Atividade antiedematogênica

A administração de AT (100mg/kg, i.p.) inibiu cerca de 90% do edema produzido pela carragenina. Porém, quando o AT foi administrado v.o. (100mg/kg), não se observou redução significativa do edema produzido pelo irritante (Figura 1).

Efeito sobre a diurese

Os animais tratados com doses diferentes de AT não apresentaram diurese estatisticamente diferente daquela observada em animais controle, a exceção do pré-tratamento com 3 mg/kg. Nesta dose, os animais apresentaram diurese acentuadamente maior ($p < 0,05$) (Figura 2).

Efeito sobre a glicemia

Animais normoglicêmicos

Os efeitos do AT sobre a glicemia são apresentados na Tabela 1. O AT (10 e 30 mg/kg, i.p.) provocou um aumento estatisticamente significativo da glicemia, em relação ao controle (51 e 111%, respectivamente), quando injetado 1 hora antes. Contudo, 6 horas após o tratamento com 30mg/kg de AT foi observada uma redução significativa (cerca de 17%). Assim, esta dose e este período de pré-tratamento foram selecionados para o estudo em animais hiperglicêmicos. Quando administrado por v.o., apenas a dose de 100 mg/kg de AT produziu aumento significativo da glicemia (da ordem de 19%), 1 hora após a administração. Decorridas 6 horas houve, no entanto, diminuição significativa na glicemia para a dose de 300mg/kg de AT, em relação ao grupo controle (cerca de 18%). Em vista destes resultados, esta última dose e período foram utilizados para os estudos com animais hiperglicêmicos.

Animais hiperglicêmicos

As glicemias dos animais injetados com AT, tanto v. o. quanto i.p., não diferiram significativamente daquelas dos animais controles, quando dosadas 1 hora após administração de 3,0g/kg de glicose, v.o. (Tabela 1).

Efeitos sobre o TC e fragilidade osmótica

O TC das amostras colhidas de ratos pré-tratados com diferentes doses de AT, quer i.p. ou v.o., não diferiram dos valores controle.

O teste de fragilidade osmótica com amostras de sangue de animais previamente injetados com AT demonstrou que este composto não impede nem favorece a hemólise.

Efeitos sobre a fertilidade, gestação e desenvolvimento da prole

Nas fêmeas tratadas com AT (1 e 10mg/kg), antes e durante o período de acasalamento observou-se uma redução, embora não significativa, do número de gestações.

animais tratados que engravidaram não apresentaram alteração significativa do peso corporal durante a gestação. O número de filhotes nascidos vivos e mortos não diferiram significativamente do grupo controle.

Em relação à gestação, a administração de AT nos 10 primeiros dias não interferiu na implantação do ovo. Entretanto, nos animais tratados do 10º ao 21º dia de gestação observou-se uma diminuição estatisticamente significativa do número de nascimentos em relação ao número de implantes uterinos constatados durante a laparotomia no 10º dia.

Não houve diferenças significativas entre os filhotes provenientes de fêmeas tratadas com AT e com salina durante a gestação, no que diz respeito a malformações grosseiras, curva de crescimento ponderal, quantidade de líquido ingerido e pesos úmidos dos órgãos estudados.

O tratamento com diferentes doses de AT por 30 dias não interferiu na capacidade reprodutora dos animais. O número de gestações observado foi semelhante ao do grupo controle. Entretanto, as ratas acasaladas com machos tratados por 60 dias (1 mg/kg de AT, i.p.) apresentaram índice de gestação significativamente inferior ao grupo controle ou aos animais tratados com 10mg/kg (Figura 3). Não foram detectadas alterações significativas dos pesos corporal ou dos órgãos estudados.

Efeito sobre a mucosa gástrica

A administração aguda de AT, v.o., não promoveu qualquer lesão na mucosa gástrica dos animais, inclusive na concentração de 100mg/kg.

Em relação ao efeito crônico, de forma geral, a região glandular das mucosas gástricas apresentou-se hiperêmica em todos os animais tratados, não havendo, entretanto, maiores alterações macroscópicas.

TESTES "IN VITRO"

Efeitos em testes hematológicos

Em relação à fragilidade de hemácias, apenas concentrações de 4 e 8mg/ml de AT produziram discreto efeito hemolítico no sangue de ratos, caracterizado por quantidades desprezíveis de hemoglobina detectada nas dosagens efetuadas.

Foi observado aumento significativo no TC de amostras de sangue recém-coletadas e expostas a diferentes concentrações de AT. Assim, enquanto as amostras misturadas com salina coagularam em 3 min, aquelas expostas ao AT não o fizeram durante os 30 minutos de observação.

Efeito sobre átrio esquerdo de rato

O AT exerceu um efeito bifásico sobre o inotropismo do átrio esquerdo de rato estimulado eletricamente. Doses entre 30 e 300 µg/ml determinaram um nítido aumento da força de contração (de até 30% sobre a tensão basal), enquanto que a dose de 1 mg/ml induziu um marcante efeito inotrópico negativo. Esta inibição foi revertida apenas

parcialmente, mesmo após várias lavagens sucessivas (Figura 4).

Efeito sobre o músculo esquelético: reto-abdominal de sapo

Doses crescente de AT no músculo reto-abdominal isolado de sapo deslocaram de modo dose-dependente à direita a curva dose-resposta à acetilcolina e reduziram a magnitude das contrações. Em todas as concentrações de AT empregadas, o efeito inibitório foi totalmente revertido após algumas lavagens da preparação (Figura 5).

DISCUSSÃO

Conforme relato da medicina popular, várias plantas medicinais, ricas em taninos, são freqüentemente utilizadas no tratamento de diversas enfermidades. O presente trabalho confirma e amplia as observações anteriores de nosso laboratório indicando que o AT interfere em vários testes biológicos "in vivo" e "in vitro".

Este composto reduziu a contratilidade da musculatura esquelética (reto abdominal de sapo) e exerceu, dependendo da dose, um efeito inotrópico positivo (30-300 µg/ml) ou negativo (1 mg/ml) sobre a musculatura cardíaca (átrio esquerdo). Este efeito cardiotônico sugere uma ação do tipo digitálico, já aventada anteriormente na literatura (Broabden, 1962).

O efeito hipotensor do AT, anteriormente descrito (Calixto & Nicolau, 1984), poderia explicar, pelo menos em parte, a ação diurética deste composto por aumento da filtração glomerular induzida por vasodilatação da microcirculação renal.

É interessante ressaltar que o AT determinou efeito antiedematogênico apenas quando administrado por via i.p.. Duas hipóteses poderiam ser aventadas para explicar estes efeitos. Em testes preliminares camundongos injetados i.p. com AT apresentaram comportamento sugestivo de dor (resultados não apresentados). Neste caso, poder-se-ia esperar que a dor induzida por injeções i.p. de AT elevasse os níveis de corticosteróides circulantes em resposta ao estresse e que estes, por sua vez, fossem responsáveis pelo efeito antiinflamatório. A ausência de qualquer efeito antiedematogênico do AT administrado v.o. reforça esta possibilidade. Entretanto, não pode ser descartada a possibilidade de que a absorção do AT por v.o. tenha sido baixa e que isto tenha comprometido o aparecimento de ação antiedematogênica.

Com relação ao efeito do AT nos testes hematológicos realizados ficou evidenciada uma ação anticoagulante quando o mesmo foi adicionado a amostras recém-colhidas de sangue de ratos. No entanto, animais pré-tratados com AT, não apresentaram diferenças significantes no tempo de coagulação sanguínea. É provável que fatores relacionados à absorção, à via de administração à metabolização ou ao período de pré-tratamento possam ter contribuído para que a ação anticoagulante constatada "in vitro" não tenha sido observada "in vivo". Levando-se em consideração que o AT produziu relaxamento inespecífico da musculatura isolada por provável interferência com íons Ca^{++} (Calixto & Nicolau, 1984), é possível que o efeito anticoagulante desta droga "in vitro" também decorra

ra de sua complexação com aqueles íons. Por outro lado, o AT não interferiu na fragilidade de hemáceas avaliada pelos métodos estudados, não havendo proteção nem facilitação da hemólise por esta droga.

O tratamento de animais normoglicêmicos com AT provocou modificações variáveis na glicemia de acordo com as vias de administração e dos períodos decorridos entre as injeções e as coletas de sangue. É possível que nos animais em jejum, o aumento estatisticamente significativo da glicemia 1 hora após a administração de AT resulte do metabolismo desta droga pelo organismo. A favor desta droga pelo organismo. A favor desta hipótese cita-se a existência de vários radicais de hidrato de carbono ligados à estrutura do tanino (Handbook Merck). Além disso, tem sido descrito que o AT se decompõe por hidrólise em ácido gálico e glicose (Trease & Evans, 1978).

Em conclusão, os resultados contidos no presente trabalho indicam que parte das ações inespecíficas observadas freqüentemente tanto em estudos conduzidos "in vivo" como "in vitro", com extratos brutos de plantas medicinais, podem estar relacionadas com a presença de AT nos mesmos. Além disto, esses resultados bem como estudos recentes descritos na literatura, suportam a hipótese de que os taninos obtidos de determinadas espécies vegetais possam ser responsáveis por alguns efeitos farmacológicos observados em diferentes plantas empregadas na medicina popular tais como redução dos níveis de ácidos graxos sanguíneos (Kimura et al., 1983, 1984) e molusquicida (Schanfelberger & Hostettmann, 1983). Por outro lado, não se pode descartar a possibilidade de que parte dos efeitos anti-diarréico e anti-inflamatório atribuído a várias plantas medicinais possam ser mediados pelos taninos. Essa hipótese carece ainda de investigações futuras.

SUMMARY

Extending previous studies the present report analyses the pharmacological effects of tannic acid (TA) in several tests. TA prevented carragenin-induced edema when administered by *i.p.* but not *p.o.* route. Long term *p.o.* treatment with TA did not induce gastric lesions and showed inconsistent effects on glicemia in non-diabetic rats. Rats chronically exposed to TA during the fetal stage or following birth did not exhibit changes in gain of body or organ weights, but adult male rats showed a lower fertility ratio. Urinary output was slightly increased by administration of a small dose of TA (3mg/kg, *p.o.*), but not by higher doses. The addition of TA "in vitro" to blood samples did not influence osmotic fragility but prevented clotting for at least 30 min. In isolated tissues, TA non competitively antagonized acetylcholine-induced contractions of the frog rectus-abdominal muscle and induced, depending of the dose, both positive and negative inotropic effects in the electrically-stimulated left rat atrium. These results confirm and extend our previous observations and suggest that a great number of non-specific effects detected in studies on the pharmacology of different folk medicinal plants may be related to the presence of tannins.

Tabela 1 - Determinação das glicemias em ratos normoglicêmicos 1 e 6 horas após AT ou solução fisiológica (SF) e, em animais hiperglicêmicos 6 horas após AT ou SF. Média \pm EPM.

TRATAMENTO	GLICEMIA (mg%)	
	TEMPO APÓS TRATAMENTO (HORAS)	
	1	6
AT (10 mg/kg, i.p.)	125,0 \pm 10,1*	68,7 \pm 5,7
SF (i.p.)	83,0 \pm 9,9	67,2 \pm 5,2
AT (30 mg/kg, i.p.)	143,5 \pm 13,9*	78,9 \pm 3,5*
SF (i.p.)	68,0 \pm 2,9	94,6 \pm 5,4
AT (100 mg/kg, v.o.)	89,1 \pm 2,2*	-
SF	74,8 \pm 3,9	-
AT (300 mg/kg, v.o.)	77,8 \pm 1,3	72,5 \pm 3,7*
SF	85,8 \pm 6,0	87,6 \pm 3,8
AT (30 mg/kg, i.p. + G, v.o.)	-	92,1 \pm 8,6
SF (i.p. + G, v.o.)	-	110,0 \pm 8,9
AT (300 mg/kg, v.o. + G, v.o.)	-	122,5 \pm 6,3
SF (v.o. + G, v.o.)	-	130,0 \pm 2,0

* $p < 0,05$

i.p. = via intraperitoneal

v.o. = via oral

G = Glicose, 3g/kg, 1 h antes da dosagem

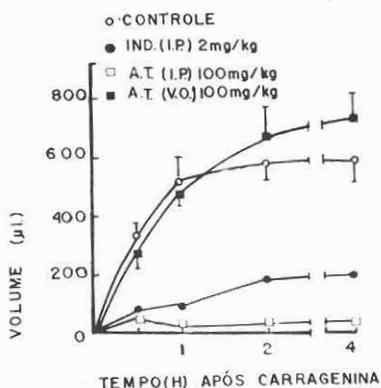


FIG. 1 - Efeito do ácido tânico ou da indometacina administrada por via intraperitoneal (i.p.) ou por via oral (v.o.) sobre o edema induzido na pata de rato pela injeção local de 100 µg de carragenina. A intensidade do edema foi expressa pela diferença entre o volume da pata-teste e o volume da pata contralateral injetada com salina. Cada ponto representa a média de 6 experimentos e as barras verticais indicam os erros padrão das médias.

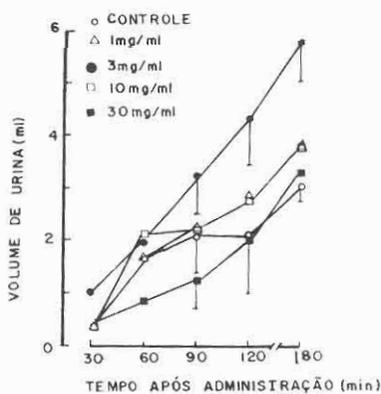


FIG. 2 - Efeito do ácido tânico sobre a diurese em ratos (volume urinário total). Cada ponto representa a média de 4 experimentos e as barras verticais indicam os erros padrão das médias.
* significativo em relação ao controle $p < 0,05$.

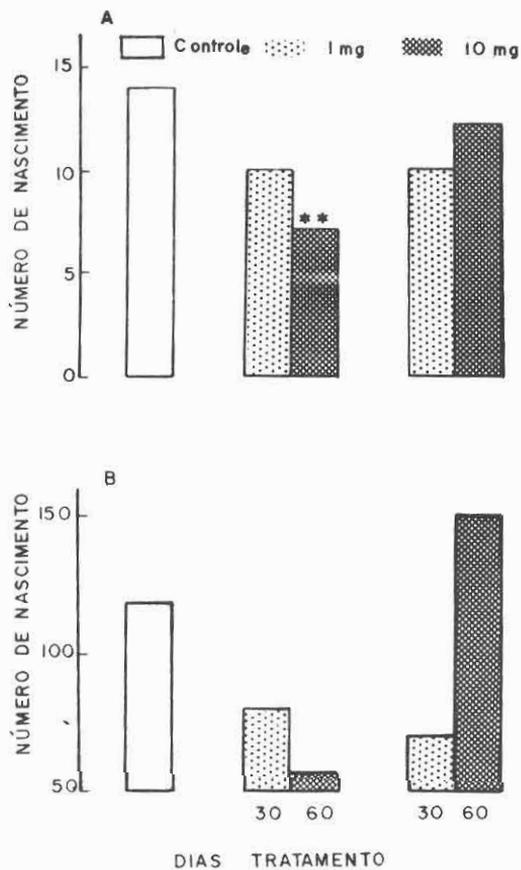


FIG. 3 - Efeito do tratamento nos diferentes períodos de tempo com ácido tânico sobre o número de gestações e nascimentos observados após o acasalamento de ratos tratados (n = 16 para cada grupo experimental).

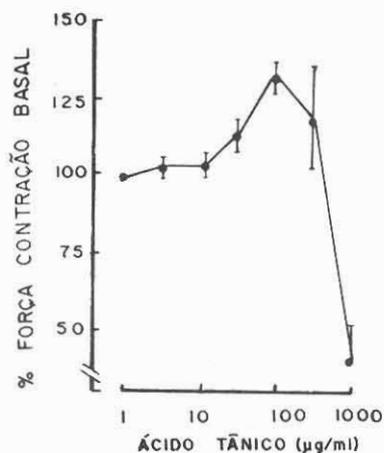


FIG. 4 - Efeito do ácido tânico sobre a força de contração do átrio esquerdo isolado de rato estimulado eletricamente. Cada ponto representa a média de 5 experimentos e as barras verticais indicam os erros padrão das médias.

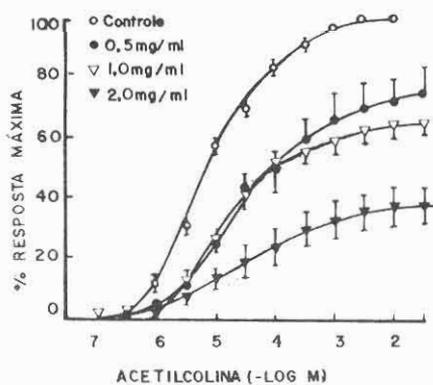


FIG. 5 - Efeito do ácido tânico sobre as ações da acetilcolina no músculo reto abdominal isolado de sapo. Cada grupo representa a média de 5 experimentos e as barras verticais indicam os erros padrão das médias.

Referências bibliográficas

- Broabden, J.L. - 1962. Cardiotoxic action of two tannins. *Br. J. Pharmacol.*, 18:167-172.
- Calixto, J.B & Nicolau, M. - 1984. (no prelo). Ações farmacológicas de ácido tânico. I. Efeito sobre a musculatura lisa e o sistema cardiovascular. *Ciência e Cultura*.
- Creskoff, A.J. ; Fitz-Hugh, T. Jr.; Farris, E.J. - 1949. Haematology of the rat. Methods and standards. In: *The rat laboratory investigation*. p. 406-420.
- Dacie, J.V. - 1960. *The haemolytic anaemias*.
- Drabkin, D.L. & Austin, J. H. - 1935. *J. Biol. Chem.*, 112:51.
- Kamboy, V.P. & Dhaman, B.N. - 1982. Research on plants for fertility regulation in India. *J. Ethnopharmacol.*, 16:121-226.
- Kimura, Y.; Okuda, H.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Aricho, S. - 1983. Studies on the activities of tannins and related compounds of medicinal plants and drugs. II. Effects of various tannins and related compounds on adrenaline-induced lipolysis in fat cells. *Chem. Pharm. Bull.*, 31:2997-2500.
- - 1984. Studies on the activities of tannins and related compounds of medicinal plants and drugs. IV. Effects of various extracts in rats fed peroxidized oil. *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 1866-1871.
- Lee, R.I. & White, P.D. - 1913. *Am. J. Med. Sci.*, 145:495.
- Schanfelberger, D. & Hostettmann, K. - 1983. On the molluscocida activity of tannin containing plants. *Planta Médica*, 48:105-107.
- Snedecor, G.W. - 1946. *Statistical Methods*. Iowa State College Press.
- Takahashi, R.N.; Lima, T.C.M; Morato, G.S. - 1984 (no prelo). Ações farmacológicas do ácido tânico. II. Atividade sobre o SNC. *Ciência e Cultura*.
- Trease, G.E. & Evans, W.C. - 1978. In: *Pharmacognosy*. Bailliére. Trindal-London. p.364.
- Weniger, B.; Hagg-Berrurier, M.; Anton, R. - 1982. Plants of Haïti used as antifertility agents. *J. Ethnopharmacol.*, 6:67-84.
- Winder, C.V.; Max, J.; Been, M.A. - 1957. Rapid foot volume measurements on unanesthetized rats and the question of phenylbutazone effect on anaphylactoid edema. *Arch. int. pharmacogn. Ther.*, 112:174-187.