Acta Farm. Bonaerense **25** (1): 64-70 (2006)
Recibido el 28 de julio de 2005
Aceptado el 15 de octubre de 2005

Avaliação dos Efeitos Antitussígenos e Expectorantes de Duas Formulações Fitoterápicas Existentes no Mercado Brasileiro

Fernanda Bastos de MELLO * & João Roberto Braga de MELLO

Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul., Rua Sarmento Leite 500, Porto Alegre 90046-900 RS, Brasil

RESUMO. Os modelos biológicos de determinação da velocidade de transporte mucociliar em codornas, secreção das vias aéreas em ratos e reflexo da tosse induzido no cobaio foram usados para avaliar os efeitos antitussígenos e expectorantes de duas formulações fitoterápicas. A primeira composta pelo extrato seco de hera *(Hedera helix)* (Abrilar®), e a segunda de extrato fluido de jucá *(Caesalpinea ferrea),* agrião *(Nasturtium officinale),* guaco *(Mikania glomerata),* cambará *(Lantana camara),* maracujá *(Passiflora alata),* erva silvina *(Polipodium vaccinifolium)* e óleo vermelho *(Myrospermum erytroxilon)* (Fimatosan Solução®). Os fitoterápicos Abrilar® e Fimatosan Solução® reduziram significativamente o reflexo da tosse em cobaios quando comparados com o controle negativo. O fitoterápico Abrilar® aumentou a velocidade de transporte mucociliar em codornas significativamente nas medidas realizadas aos 80, 90, 100 e 110 min após o início da aferição. Nenhum dos dois fitoterápicos alterou a quantidade de secreção nas vias aéreas em ratos. Os resultados indicam que os dois fitoterápicos apresentam eficácia antitussígena e somente o Abrilar® mostrou eficácia expectorante devido ao aumento da velocidade de transporte mucociliar.

SUMMARY. "Evaluation of antitussive/expectorant effects of two phyoterapic formulations existent in the brasilian market". The antitussive-expectorant effects of two phytomedicines of brazilian market were evaluated using the mucociliary transport rate in quails, the airway secretion in rats and the cough reflex in guinea-pigs. The extract of *Hedera helix* (Abrilar®), and the fluid extract of *Caesalpinea ferrea, Nasturtium officinale, Mikania glomerata), Lantana camara, Passiflora alata, Polipodium vaccinifolium* and *Myrospermum erytroxilon* (Fimatosan Solução®) were evaluated. Abrilar® and Fimatosan Solução®, significantly reduced the cough reflex in guinea-pigs when compared with the negative control group. Abrilar® significantly increased mucociliary transport in quails on times 80, 90, 100 and 110 minutes. The rat airway secretion was not modified with the two phytomedicines. The results showed that both phytomedicines have antitussive efficacy. Abrilar® has adictionaly expectorant efficacy increasing mucociliary transport.

INTRODUÇÃO

O aparelho respiratório possui alguns mecanismos que desempenham uma função de defesa e limpeza da árvore respiratória. Nesses mecanismos incluem-se o reflexo da tosse e o sistema mucociliar. A tosse é um importante mecanismo respiratório de defesa que promove a "liberação de material" das vias aéreas [1-6].

A tosse e o reflexo de broncoconstrição são manifestações comuns de doença respiratória [7]. Esses reflexos podem ser gerados por estimulação mecânica das vias aéreas, por inalantes irritantes ou por liberação local de mediadores agindo nos receptores de adaptação rápida e nas terminações nervosas das fibras C presentes na laringe e mucosa traqueobrônquica [8,9].

O sistema mucociliar é responsável pela movimentação de fluidos (muco), os quais são produzidos pelas células caliciformes e pelas glândulas brônquicas. Diariamente é produzida uma determinada quantidade de muco que, em condições normais contêm aproximadamente 95% de água, sendo os 5% restantes compostos de carboidratos, lipídeos, material inorgânico, imunoglobulinas, enzimas, aminoácidos e outras proteínas [10-13].

Teoricamente o mecanismo pelo qual há a interação do transporte mucociliar, está direta-

KEY WORDS: Antitussive, *Caesalpinea ferrea,* Expectorant, *Hedera helix, Lantana camara, Mikania glomerata, Myrospermum erytroxilon, Nasturtium officinale, Passiflora alata,* Phytomedicine, *Polipodium vaccinifolium.*
PALAVRAS CHAVE: Antiussígeno, *Caesalpinea ferrea,* Expectorante, Fitoterápicos, *Hedera helix, Lantana camara, Mikania glomerata, Myrospermum erytroxilon, Nasturtium officinale , Passiflora alata, Polipodium vaccinifolium.*

* Autor para correspondência: *E-mail*: jmello@gabinete.ufrgs.br

ISSN 0326-2383

mente relacionado com as alterações na quantidade e qualidade das secreções epiteliais (fluido periciliar e muco) e alterações na integridade anatômica e funcional dos cílios [14].

Há grande correlação entre as propriedades fisico-químicas da secreção e a sua viscosidade, ou seja, secreções purulentas tem viscosidade menor em relação a secreções mucóides [15].

A taxa de liberação do muco está influenciada por muitos fatores: taxa de secreção, viscoelasticidade do muco e sincronia na freqüência dos batimentos ciliares [16].

As doenças do aparelho respiratório são muito disseminadas. Sua etiologia assim como a sintomatologia são muito variadas, estendendo-se desde o resfriado comum até a bronquite. Para o seu tratamento, que é basicamente sintomático, utilizam-se diversos fármacos, principalmente antitussígenos, expectorantes, fármacos para o resfriado comum (descongestionantes nasais, anti-histamínicos, analgésicos e aminas simpaticomiméticas), antiasmáticos e tensoativos pulmonares [17].

Há um grande número de medicamentos no mercado que alteram as propriedades da secreção da árvore traqueobrônquica. Na teoria esses medicamentos facilitam a liberação do muco através do aumento da atividade ciliar e da interação mucociliar, ou pela diminuição da hipersecreção de muco especialmente em pacientes que com doenças respiratórias inflamatórias crônicas [18].

Os medicamentos utilizados na terapia da tosse não devem somente suprimir a tosse mas reduzir o desconforto causado pelos sucessivos eventos desta. Os sintomas podem incluir dor nas costas, dor de cabeça e febre [19].

A tosse produtiva pode necessitar terapia corretiva das anormalidades causadas na produção do muco e na qualidade das secreções produzidas, a fim de facilitar a expectoração. A tosse não-produtiva pode necessitar de alívio das condições patológicas ou redução na freqüência [20].

Diversos fitoterápicos tem sido utilizados como antitussígenos e expectorantes, nem sempre com eficácia compravada. O presente estudo teve como objetivo investigar duas formulações fitoterápicas utilizando três modelos biológicos desenhados para essa finalidade (secreção das vias aéreas em ratos, reflexo da tosse induzida pelo ácido cítrico em cobaios e velocidade de transporte mucociliar em codornas).

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 40 ratos albinos Wistar machos com idade em torno de 100 dias (com massa corporal de 326,6 ± 4,9 g), provenientes do Centro de Criação e Experimentação de Animais de Laboratório da UFRGS (CREAL), 40 cobaios albinos da linhagem *Short Hair* machos com idade em torno de 100 dias (com massa corporal de 693,4 ± 14,2 g), provenientes do Laboratório Animal de Apoio Regional (LARA/RS) e 40 codornas japonesas *(Coturnix coturnix japonica)* machos com idade em torno de 40 dias (com massa corporal de 147,0 ± 2,5 g) , provenientes da Granja Asa Branca/RS. Os animais foram mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) com condições constantes de umidade, temperatura (21°C ± 2) e ciclo de luz claro/escuro de 12 horas (claro das 9 h às 21 h). Foram alimentados com ração comercial e água *ad libitum* durante todo o período experimental. Os animais foram aclimatados às condições do Biotério Setorial por um período mínimo de 15 dias.

Manutenção, alimentação, tratamento e eutanásia dos animais experimentais obedeceram as normas éticas recomendadas, segundo as boas práticas de laboratório (BPL-NIT-DICLA- INMETRO).

Apresentações farmacêuticas fitoterápicas empregadas

Foram utilizadas duas apresentações farmacêuticas que contêm em suas formulações uma única planta ou extratos de plantas em associação, sendo indicadas como antitussígenas e expectorantes, coadjuvantes no tratamento das afecções do aparelho respiratório.

Os fitoterápicos utilizados nos experimentos foram adquiridos de estabelecimentos farmacêuticos contendo cada um especificamente o mesmo número de lote e data de fabricação e estando dentro do prazo de validade indicado pelo fabricante. Foram utilizadas as seguintes apresentações farmacêuticas:

Fitoterápico 1 (Fimatosan Solução®), lote: 01 0003, produzido em junho de 2001 pelo Laboratório Simões Ltda. (Rio de Janeiro/RJ), com validade até junho de 2006 e registrado no Ministério da Saúde sob o n° 1.0576.0104. Fitoterápico 2 (Abrilar®), lote: 3090734, produzido em julho de 2003 por Engelhard Arzneimittel Gmbh & Co Kg - Alemanha, importado e distribuído por FQM (Rio de Janeiro-RJ), com validade até junho de 2006, e registrado no Ministério da Saúde sob o n° 1.0390.0141 (Tabela 1).

Fármacos utilizados nos protocolos experimentais

Nos protocolos experimentais onde ratos e

Fitoterápico 1 (Fimatosan® Solução) - cada mL contém		
Extrato fluido de jucá	*(Caesalpinia ferrea)*	0,100 mL
Extrato fluido de agrião	*(Nasturtium officinale)*	0,030 mL
Extrato fluido de guaco	*(Mikania glomerata)*	0,030 mL
Extrato fluido de cambará	*(Lantana camara)*	0,030 mL
Extrato fluido de maracujá	*(Passiflora alata)*	0,020 mL
Extrato fluido de erva-silvina	*(Polypodium vaccinifolium)*	0,030 mL
Extrato fluido de óleo-vermelho	*(Myrospermum erytroxilon)*	0,020 mL
Veículo q.s.p.		1,000 mL
Fitoterápico 2 (Abrilar®) - cada mL contém		
Extrato seco de folhas de hera	*(Hedera helix)*	7 mg
Excipiente q.s.p		1,0 mL

Tabela 1. Composição quali-quantitativa dos fitoterápicos.

codornas foram usados como modelo biológico, a erdosteína foi utilizada como fármaco com atividade mucolítica comprovada [21], possibilitando a constituição de grupos controles positivos. Foi utilizada a apresentação farmacêutica Flusten® cápsulas 300 mg de erdosteína, lote: 002/02, produzido em julho de 2002 pelo Laboratório Eurofarma Ltda. (São Paulo/SP), com validade até julho de 2004, e registrado no Ministério da Saúde sob n° 1.0043.0611.

Para constituir o grupo controle positivo no protocolo experimental cujo modelo biológico foi o cobaio, o cloridrato de morfina P.A. (Laboratório Enila) foi usado como fármaco com atividade antitussígena comprovada [22].

Avaliação da secreção das vias aéreas em ratos

O método utilizado para avaliação quantitativa da secreção foi o método de Kohda modificado [21]. Foram utilizados dez ratos albinos Wistar machos por grupo. Os animais foram pesados individualmente e tratados por via oral (gavagem), com o auxílio de uma sonda flexível, com as apresentações farmacêuticas selecionadas. A dose utilizada foi correspondente a dez vezes a dose terapêutica recomendada pelo fabricante para seres humanos cuja tolerância ao volume e efeitos terapêuticos foram avaliados em ensaio piloto. Os grupos controles negativo e positivo foram constituídos por igual número de animais (n=10/grupo) e foram tratados com solução fisiológica (10 mL.kg^{-1}) e erdosteína (600 mg. kg^{-1}), respectivamente, da mesma maneira como citado anteriormente.

Uma hora após a administração oral das apresentações farmacêuticas avaliadas no experimento, os animais foram anestesiados com uma associação de cloridrato de tiletamina e cloridrato de zolazepam (Zoletil 50®) por via intramuscular. Foi realizada a punção do vaso sanguíneo e a administração de fenolsulfoftaleína (6 mg.kg^{-1}). Trinta min após a administração do corante, os animais foram eutanasiados, e foi realizado lavado broncoalveolar com 5 mL de $NaHCO_3$ 5%. O lavado bronco alveolar foi centrifugado (Centrifugador Excelsa Baby®) com velocidade de 3000 rpm durante 30 min. O pH do sobrenadante de cada lavado bronco alveolar foi ajustado em 8.0, após a centrifugação, através da adição de uma solução de HCl 1M [22]. A absorbância de cada lavado bronco alveolar foi determinada em espectrofotômetro UV visível (Spectrum®), a 558 nm.

Avaliação do reflexo da tosse induzido pelo ácido cítrico em cobaios

Para a avaliação do reflexo da tosse foi utilizado o método de Miyata, com modificações [21]. Os animais foram divididos em grupos experimentais distintos, sendo cada um deles constituído por dez animais, e identificados de forma inequívoca. Os animais foram colocados individualmente, de forma seqüencial, em uma câmara de inalação acrílica transparente de exposição de corpo inteiro (20 x 20 x 20 cm) e expostos a aerossóis de ácido cítrico 5%, durante 5 min consecutivos.

Durante o período de exposição o número de episódios de tosse apresentado por cada animal foi contado e registrado. Três horas após essa exposição, os animais foram tratados, por via oral, com as apresentações farmacêuticas, com dose equivalente a dez vezes a dose terapêutica recomendada pelo laboratório fabricante, por meio de uma sonda oral rígida. Uma hora após o tratamento por via oral foi realizado o mesmo procedimento de exposição e registro de tosse. Os grupos controles também foram expostos aos aerossóis de ácido cítrico. O controle

negativo foi tratado com solução fisiológica (10mL. kg^{-1}) e aos animais do grupo controle positivo foi administrado cloridrato de morfina (1mg.kg^{-1}) por via subcutânea.

Determinação da velocidade de transporte mucociliar na traquéia de codornas

As aves foram distribuídas aleatoriamente em grupos experimentais distintos, cada um com 10 animais. Os animais foram pesados e tratados, por via oral, com o auxílio de uma sonda oro - gástrica flexível, com as apresentações farmacêuticas utilizadas. Os animais dos grupos controles negativo e positivo, foram tratados de maneira idêntica aos demais. No grupo controle negativo foi administrado solução fisiológica (10 mL.kg^{-1}) e no grupo controle positivo foi administrada erdosteína (600 mg.kg^{-1}).

Após uma hora da administração oral das apresentações farmacêuticas avaliadas no experimento, os animais foram anestesiados com uma associação de cloridrato de tiletamina e cloridrato de zolazepam (Zoletil 50®) na dose de 50 mg. kg^{-1} por via intramuscular.

Após a aquisição de plano anestésico cirúrgico, a traquéia foi localizada e exposta cuidadosamente. A região adjacente à traquéia foi recoberta com gaze umedecida em solução fisiológica aquecida (37 °C). A traquéia foi incisada longitudinalmente (5 mm).Após a abertura desse órgão, os animais foram colocados individualmente sob um microscópio estereoscópico com aumento de 0,7 a 4X, para avaliação da velocidade do transporte mucociliar. Uma pequena e fina partícula de carvão vegetal ativado foi introduzida na camada mucosa da traquéia (partícula marcadora), na região proximal à cavidade oral, e o tempo decorrente da sua movimentação nos 5 mm estabelecidos no tamanho da incisão, foi cronometrado e registrado. O movimento mucociliar foi avaliado de 10 em 10 min durante 130 min consecutivos.

Durante o intervalo de tempo entre cada aferição da velocidade do transporte mucociliar, a região cervical dos animais foi coberta com compressas de gaze umedecidas com solução fisiológica aquecida a 37 °C, e os animais aquecidos com uma lâmpada auxiliar.

Análise estatística

A metodologia utilizada para análise estatística incluiu os testes: análise de variância de uma via (ANOVA), análise de variância de medidas repetidas (ANOVA de MR) e Teste de Bonferroni [23,24]. As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal referentes à secreção das vias aéreas em ratos e à indução do reflexo da tosse em cobaios foram comparadas através da análise de variância de uma via (ANOVA). As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal referentes à velocidade de transporte mucociliar em codornas foram comparadas através da análise de variância de medidas repetidas (ANOVA MR). Todas as variáveis respeitaram os valores estatisticamente significativos, com uma confiança de 95% ($\alpha = 0,05$). Foram citados os níveis de significância (p) alcançados em cada teste estatístico realizado.

Os programas utilizados para efetuar a análise estatística foram o SPSS for Windows 8.0 e o EXCEL 4.0 [25]. Com relação as variáveis quantitativas, sempre que se fez necessário a comparação entre médias, foi utilizado o Teste de Bonferroni.

RESULTADOS

Avaliação da secreção das vias aéreas em ratos

A Figura 1 mostra as concentrações de fenolsulfoftaleína (µg/mL) obtidas no lavado broncoalveolar de ratos pertencentes dos grupos tratados com extrato seco de hera *(Hedera helix)* (Abrilar®), e com extrato fluido de jucá *(Caesalpinea ferrea)*, agrião *(Nasturtium officinale)*, guaco *(Mikania glomerata)*, cambará *(Lantana camara)*, maracujá *(Passiflora alata)*, erva silvina *(Polipodium vaccinifolium)* e óleo vermelho *(Myrospermum erytroxilon)* (Fimatosan Solução®), grupo controle negativo tratado com o veículo (solução fisiológica), e do grupo controle positivo tratado erdosteína (Flusten®), na dose de 600 mg.kg^{-1}. Com base nos resultados, verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA: $p = 0,019$). Com a realização do Teste de Bonferroni, concluiu-se que o grupo controle positivo é estatisticamente diferente do grupo controle negativo e do grupo tratado com o Fimatosan Solução® (extrato fluido de jucá, agrião, guaco, cambará, maracujá, erva silvina e óleo vermelho).

Avaliação do reflexo da tosse induzido pelo ácido cítrico em cobaios

A Tabela 2 apresenta o número de eventos de tosse apresentado pelos animais expostos a aerossóis de solução aquosa de ácido cítrico 5% após as duas exposições seqüenciais, pertencentes aos grupos tratados com extrato seco de hera *(Hedera helix)* (Abrilar®), e com extrato fluido de jucá *(Caesalpinea ferrea)*, agrião *(Nasturtium officinale)*, guaco *(Mikania glomerata)*, cambará *(Lantana camara)*, maracujá *(Passiflora alata)*, erva silvina *(Polipodium vaccinifo-*

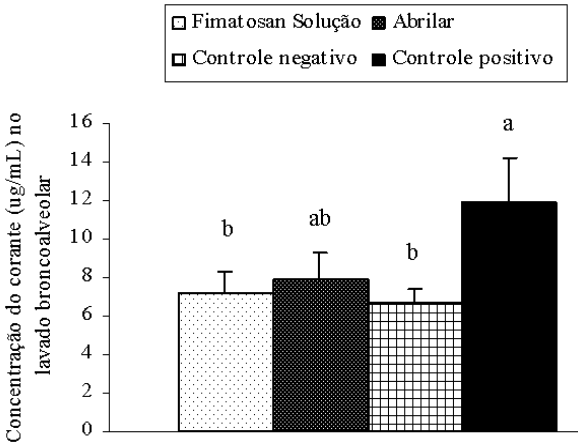

Figura 1. Concentração de fenolsulfoftaleína (µg/mL) obtida no lavado broncoalveolar de ratos pertencentes ao grupo tratado com extrato seco de hera *(Hedera helix)* (Abrilar®), extrato fluido de jucá *(Caesalpinea ferrea)*, agrião *(Nasturtium officinale)*, guaco *(Mikania glomerata)*, cambará *(Lantana camara)*, maracujá *(Passiflora alata)*, erva silvina *(Polipodium vaccinifolium)* e óleo vermelho *(Myrospermum erytroxilon)* (Fimatosan Solução®), grupo controle negativo tratado com o veículo (solução fisiológica) e grupo controle positivo tratado com erdosteína (Flusten ®), na dose de 600 mg.kg^{-1}. Os valores representam a média dos grupos e as barras verticais representam o epm (n = 10 animais/grupo). Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (p<0,05).

lium) e óleo vermelho *(Myrospermum erytroxilon)* (Fimatosan Solução®), e aos grupos controle negativo tratado com o veículo (solução fisiológica) e controle positivo tratado com cloridrato de morfina (1 mg.kg^{-1}) por via subcutânea.

Com relação à análise estatística do percentual de redução entre os três grupos de tratados, verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre eles (ANOVA: $p < 0,001$). Com a realização do Teste de Bonferroni, concluiu-se que os grupos controle positivo, fitoterápico 1 (extrato fluido de jucá, agrião, guaco, cambará, maracujá, erva -silvina e óleo vermelho) e fitoterápico 2 (extrato seco de folhas de hera) são estatisticamente diferentes do grupo controle negativo.

Determinação da velocidade de transporte mucociliar na traquéia de codornas

A Figura 2 mostra a velocidade do transporte mucociliar aferida através da adição de uma partícula marcadora na traquéia das codornas pertencentes aos grupos tratados com extrato seco de hera *(Hedera helix)* (Abrilar®), com o extrato fluido de jucá *(Caesalpinea ferrea)*, agrião *(Nasturtium officinale)*, guaco *(Mikania glomerata)*, cambará *(Lantana camara)*, maracujá *(Passiflora alata)*, erva silvina *(Polipodium vaccinifolium)* e óleo vermelho *(Myrospermum erytroxilon)* (Fimatosan Solução®), e ao grupo controle negativo tratado com o veículo (solução fisiológica), e ao grupo controle positivo tratado com erdosteína (Flusten®) na dose de 600 mg.kg^{-1}. Com base nos resultados, verifica-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em alguns tempos medidos (ANOVA/MR: $p = 0,025$). Com a realização do Teste de Bonferroni, concluiu-se que os grupos tratados com extrato seco de hera *(Hedera helix)* (Abrilar®) e o grupo controle positivo são estatisticamente diferentes do grupo controle negativo, com relação às medidas realizadas em 80, 90, 100 e 110 min.

DISCUSSÃO

Fármacos expectorantes atuam por redução da viscosidade do muco, promovendo a secreção dos fluidos do trato respiratório e a normalização do muco traqueal [21].

Os dois fitoterápicos estudados nesse traba-

Grupo	Número absoluto de eventos de tosse		Percentual (%)
	Primeira exposição	Segunda exposição	
Fimatosan Solução®	12,3 ± 2,66	4,2 ± 1,42	- 71,3 ± 7,05*
Abrilar®	10,8 ± 2,27	4,7 ± 1,44	- 61,9 ± 7,14*
Controle negativo	11,3 ± 1,13	15,4 ± 2,48	+ 20,63 ± 8,85
Controle positivo	17,9 ± 2,47	3,2 ± 1,00	- 84,2 ± 4,39*

Tabela 2. Resultados da modificação de eventos de tosse, apresentados pelos animais expostos a aerossóis de solução aquosa de ácido cítrico 5% após as duas exposições seqüenciais (3 horas antes do tratamento e 1 hora após). São apresentados os valores médios ± epm para cada grupo experimental (n = 10 animais/grupo). Os dados representam valores médios ± erro padrão da média de cada grupo experimental (n=10 animais/grupo). *Diferença estatisticamente significativa (p<0,05). Nos valores percentuais, o sinal positivo indica aumento do número de eventos apresentados e o sinal negativo indica redução do número de eventos apresentados, tendo-se a primeira exposição como referência.

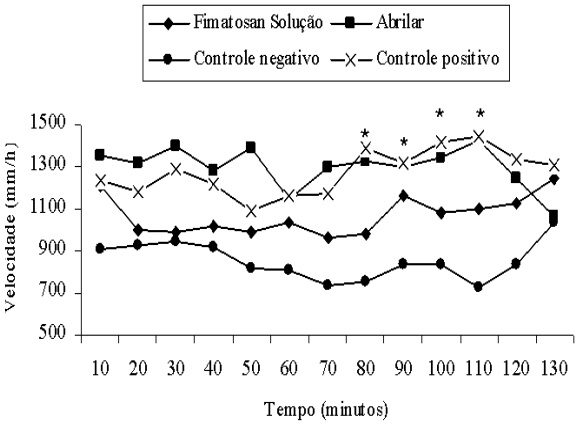

Figura 2. Velocidade do transporte mucociliar (mm/h) aferida através da adição de uma partícula marcadora (carvão ativado) na traquéia das codornas pertencentes ao grupo tratado com extrato seco de hera *(Hedera helix)* (Abrilar®), extrato fluido de jucá *(Caesalpinea ferrea)*, agrião *(Nasturtium officinale)*, guaco *(Mikania glomerata)*, cambará *(Lantana camara)*, maracujá *(Passiflora alata)*, erva silvina *(Polipodium vaccinifolium)* e óleo vermelho *(Myrospermum erytroxilon)* (Fimatosan Solução®), grupo controle negativo tratado com o veículo (solução fisiológica) e grupo controle positivo tratado com erdosteína (Flusten®) na dose de 600 mg.kg^{-1}. Os valores representam a média dos grupos em cada tempo medido. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao controle negativo ($p<0,05$).

lho foram avaliados frente a sua capacidade de modular a quantidade de secreção das vias aéreas, suprimir eventos de tosse e regular a velocidade de transporte mucociliar. Para tanto, as apresentações fitoterápicas foram avaliadas em cada modelo experimental proposto.

Quando avaliados no modelo da secreção das vias aéreas em ratos, nenhum deles apresentou a capacidade de modular a quantidade de secreção, não diferindo do controle negativo. Embora se tenha observado um aumento da concentração do corante no lavado broncoalveolar dos ratos tratados com o fitoterápico 2 (extrato seco de folhas de hera), os resultados não permitem concluir pela eficácia desse fitoterápico, porque esse aumento não representou diferença estatisticamente significativa em relação ao controle negativo.

A propriedade de modular as secreções das vias aéreas é uma forma de facilitar sua eliminação destas e auxiliar o organismo nos seus mecanismos defensivos da árvore respiratória [17]. Porém existem mecanismos diversos para que as ações defensivas sejam estimuladas e facilitadas. A secreção do trato respiratório tem um papel importante na expectoração, porque as secreções estão intimamente relacionadas com a velocidade de transporte mucociliar [21]. Há autores que consideram que substâncias que aumentam a quantidade de secreções podem ser chamadas de substâncias com atividade secretagoga [26]. Quando uma substância apresenta propriedade de aumentar de forma consistente a secreção da árvore respiratória, este fato pode representar uma vantagem na terapêutica clínica [26].

Na avaliação dos fitoterápicos no modelo do reflexo da tosse induzido pelo ácido cítrico em cobaios, diferentemente do ocorrido no modelo anterior, eles apresentaram propriedades antitussígenas determinadas nesse modelo. Os percentuais de redução dos eventos de tosse apresentados pelos animais de cada grupo, permitem-nos tecer algumas considerações com relação à potência individual de cada fitoterápico. Primeiramente, pode-se ressaltar que nenhum deles apresentou percentuais de redução iguais ou superiores ao grupo controle positivo, sendo que o fitoterápico que mais se aproximou desse patamar foi o fitoterápico 1 (extrato fluido de jucá, agrião, guaco, cambará, maracujá, erva -silvina e óleo vermelho) .

De forma geral, os fitoterápicos atuam nos receptores periféricos da tosse e não através de mecanismos centrais conforme o ocorrido no grupo controle positivo [27]. Dessa forma, acredita-se que a inibição da tosse apresentada pelos animais tratados tenha ocorrido através de uma ação sobre as vias periféricas [28]. Essa ação pode ter ocorrido em virtude da redução da transmissão dos impulsos originários principalmente dos RAR e dos receptores fibras C [29,30].

Quando avaliou-se os fitoterápicos no modelo de determinação da velocidade de transporte mucociliar em codornas, observou-se que o Abrilar" (extrato seco de hera) apresentou eficácia, quando comparado com os dois grupos controles durante as medidas realizadas em 80, 90, 100 e 110 min.

Sabe-se que substâncias que aumentam a velocidade do transporte mucociliar têm grande aplicabilidade terapêutica [17]. O Abrilar® (extrato seco de hera) apresentou efeito sobre o transporte mucociliar, durante 40 min. Isso mostra que, da mesma forma que a erdosteína, este fitoterápico provoca aumento da velocidade de transporte mucociliar. Esse efeito pode ser atribuído a uma ação direta sobre o movimento/batimentos ciliares ou sobre as propriedades do muco, intensificando essa atividade, uma vez que conforme observado no primeiro modelo descrito, o fitoterápico 2 (extrato seco de folhas de hera) não apresentou propriedades secretagogas ou mucomoduladoras.

O fitoterápico Abrilar® é elaborado com *He-*

dera helix, uma planta rica numa saponina denominada alfa-hederina, com reconhecida ação mucolítica [31], o que poderia justificar o aumento da velocidade de transporte mucociliar, conferindo à esta apresentação farmacêutica propriedades mucolíticas, confirmadas no modelo usado.

As apresentações farmacêuticas fitoterápicas testadas apresentaram ação sobre o aparelho respiratório, podendo ser denominadas de antitussígenos periféricos que atuam sobre os receptores da tosse localizados no epitélio das vias respiratórias [17]. A adição dos hidratantes (mel, própolis) às plantas utilizadas, provavelmente conferem às formulações fitoterápicas as propriedades antitussígenas periféricas, além da ação resultante dos constituintes químicos das mesmas individualmente ou em associação.

Cada uma das plantas possui uma grande variedade de constituintes químicos como: óleos essenciais, taninos, terpenóides, flavonóides, saponinas e outros. A associação desses constituintes ou alguns em separado apresentam propriedades antiinflamatórias [31,32] que provavelmente, seriam responsáveis por parte das ações desses fitoterápicos. Essa ação é expressa de forma consistente no modelo de avaliação do reflexo da tosse induzido pelo ácido cítrico em cobaios, porque foi no modelo onde os fitoterápicos citados apresentaram eficácia, sendo esta atribuída às suas propriedades antiinflamatórias.

Os dois fitoterápicos testados apresentaram eficácia antitussígena no modelo ao qual foram submentidos, e o fitoterápico Abrilar® apresentou eficácia expectorante nos tempos finais de medida.

Agradecimentos. Este trabalho teve o suporte financeiro da CAPES, CNPq, PROPESQ/UFRGS e FAPERGS.

REFERÊNCIAS

1. Kohrogi, H; P.D. Graf; K., Sekizawa; D.B. Borson & J.A. (1989) *J. Clin. Invest.* **82**: 2063-8.
2. Banner, A.S. (1986) *Lung.* **164**: 79-92.
3. Pantaleo, T.; F.Bongianni, & D. Mutolo. (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 227-33.
4. Fontana, G.A., F. Lavorini & M. Pistolesi (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 205-11.
5. Fuller, R.W. (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 273-6.
6. Belvisi, M.G.& D.C. Bolser (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 249-50.
7. O'Connell, F. (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 295-301.
8. Widdicombe, J. (2002) *Curr. Opin. Pharmacol.* **2**: 256-63
9. Page, C. & L, Lee. (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 217-9.
10. Wanner, A. (1977) *Am. Rev. Respir. Dis.* **116**: 73-125.
11. Górniak, S.L (2002) *"Farmacologia aplicada à medicina veterinária"* Ed. Guanabara Koogan. págs. 158-66.
12. Marchioni, C.F; M. Moretti; M. Muratori, M.C. Casadei; P. Guerzon, R. Scuri & G.B. Fregnan (1990) *Lung.* **168**: 285-93.
13. Marriott, C.; A.S. Readman & K. Barrett-Bee (1983). *Eur. J. Respir. Dis.* **64**: 441-3.
14. Wanner, A. (1986) *Amer. J. Med.* **81**: 23-7.
15. Takishima,T.; S. Sato; T. Aoki & S. Maeda (1980) *J. exp. Med.* **131**: 103-17.
16. Foster, W.M. (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 277-82.
17. Korolkovas, A.(1999) *"Dicionário Terapêutico Guanabara"* Ed. Guanabara Koogan SA, 721 págs.
18. King, M. & B.K. Rubin (2002) *Adv. Drug Deliver. Rev.* **54** : 1475-90.
19. Ziment, I. (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 327-33.
20. El-Hashim, A. Z.; D. Wyss & C. Lewis. (2004) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **17**: 11-8, 2004.
21. Hosoe, H.; T. Kaise; K.Y. Isohama; H. Kai, K. Takahama & T. Miyata (1999) *J. Pharm. Pharmacol.* **51**: 959-66.
22. The Merck Index (2001) 13th. Ed. Merck & Co., Inc. 2198 pp.
23. Callegari-Jacques, S.M. (2004) *"Bioestatística princípios e aplicações"*. Artmed Editora S.A. 255 págs.
24. Zar, J.H. (1999) *"Biostatistical analysis"*. Ed. New Jersey: Prentice Hall. 123 pp.
25. Lapponi, J.C. (2000) *"Estatística usando o Excel"*. Ed. Lapponi Treinamento. 451 págs.
26. Disse, B.G.& H.W. Ziegler (1987) *Respiration.* **51**: 15-22.
27. Chung, K.F. & A. B. Chang (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther.* **15**: 335-8.
28. Carr, M.J. & J.L. Ellis (2002) *Curr. Opin. Pharmacol.* **2**: 216-9.
29. Ziment, I. & F. O'Connell (2002) *Pulm. Pharmacol. Ther* **15** : 293-294.
30. Ricciardolo, F.L.M. (2001) *Amer. J. Med.* **111**: 18s-24s.
31. Medeiros, J.M.R. (2000) *J. Ethnopharmacol.* **72**: 157-65.
32. Miyata, T.; H. Kai; Y. Isohama & K. Takahama (1998) *Eur. Respir. J.* **11**: 480-91.