

Avaliação da Administração Crônica de *Mucuna pruriens* sobre Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos e de seus Efeitos Neuroprotetores, em Modelo de Doença de Parkinson

Evaluation of Chronic Administration of *Mucuna pruriens* on Biochemical and Hematological Parameters and its Neuroprotective Effects on a Parkinson's Disease Model

¹Amanda A. Lopes; ²Fábio A. Pereira; ¹Maria G. Queiroz; ³Márcia V. Pitombeira; ¹Luzia K. A. M. Leal; ¹*Glauce S. B. Viana

¹*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Rua Cel. Nunes de Melo, 1127. CEP 60430-270 - Fortaleza, CE.

²Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Av. Cel. Nunes de Melo, 1127 - Rodolfo Teófilo - CEP 60430-270 - Fortaleza - CE

³Departamento de Patologia e Medicinal Legal, Universidade Federal do Ceará, Rua Monsenhor Furtado, s/n - Rodolfo Teófilo - CEP 60441-750 - Fortaleza - CE

*Correspondência: e-mail: gbviana@live.com

Palavras chave:

Mucuna pruriens; L-DOPA; Doença de Parkinson; Neuroproteção.

Keywords:

Mucuna pruriens; L-DOPA; Parkinson's disease; Neuroprotection.

Resumo

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra. Os sinais cardinais da doença são bradicinesia, tremor de repouso e instabilidade postural. É a segunda doença neurodegenerativa mais comum, após a doença de Alzheimer. Os tratamentos disponíveis são apenas sintomáticos, não evitando a progressão da doença, e a L-DOPA, considerada padrão-ouro, apresenta efeitos colaterais sendo a discinesia um dos mais sérios. *Mucuna pruriens* é utilizada na medicina tradicional, principalmente na Índia, para o tratamento de DP. Essa espécie contém entre os seus constituintes bioativos a L-DOPA e parece apresentar um potencial discinésico menor do que aquele da L-DOPA sintética. No presente trabalho, observou-se que a administração de L-DOPA durante 14 dias aumenta as concentrações de dopamina no estriato, após a lesão unilateral por 6-OHDA em ratos. Nas doses usadas (50 e 100 mg/kg, p.o.), equivalentes a 25 e 50 mg/kg de L-DOPA, nenhuma alteração foi observada nos níveis de NE, 5-HT ou de seu metabólito 5-HIAA. Além disso, nenhuma alteração significativa foi demonstrada nos parâmetros bioquímicos ou hematológicos, após administração crônica de *M. pruriens*, nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg durante 90 dias. Os resultados são indicativos de efeitos neuroprotetores e confirmam o potencial benéfico de *M. pruriens* no tratamento de DP.



Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that causes a selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The cardinal signals of the disease are bradykinesia, resting tremor and postural instability. It is the second most common neurodegenerative disease, after Alzheimer's disease, for which there is no neurorestorative treatment. *Mucuna pruriens* is used in traditional medicine especially in India to treat PD, since it is known to contain L-DOPA among other bioactive constituents, still considered a gold-standard for the treatment of PD. In the present study, we observed that the daily oral administration of the extract of *M. pruriens* for 14 days (50 and 100 mg/kg) increases the DA concentrations in the striatum after the unilateral 6-OHDA lesion in rats. At the doses used, equivalent to 25 and 50 mg/kg synthetic L-DOPA, no changes were observed in striatal contents of NE, 5-HT or its metabolite 5-HIAA. In addition, no significant alterations were demonstrated in biochemical or hematological parameters after the extract administration, at the doses of 250, 500 and 1000 mg/kg up to 90 days. Our results point out to a neuroprotective effect and confirm the potential benefit of *M. pruriens* for the treatment of PD.

Introdução

A doença de Parkinson é um distúrbio progressivo relacionado com a idade, caracterizado pela degeneração dos neurônios nigroestriatais dopaminérgicos do gânglio basal, que resulta em bradicinesia, tremor de repouso e rigidez muscular. Apesar da sua etiologia desconhecida, sabe-se que existe uma destruição das terminações dopaminérgicas nigroestriatais, levando a 80% de redução nos níveis de dopamina, quando então os sintomas começam a manifestar-se (Deumens, Blokland e Prickaerts, 2002).

O tratamento atual está restrito ao alívio sintomático da doença, pois ainda não existem drogas capazes de inibir a degeneração neuronal. O tratamento com levodopa (L-DOPA) ou com drogas agonistas dopaminérgicas é inicialmente eficaz, mas, após seu uso crônico e com a evolução da doença, a terapia dopaminérgica se torna inviável (Richardson, Kase e Jenner, 1997). Tratamentos alternativos têm sido utilizados, usando outras drogas, como antagonistas de receptores colinérgicos muscarínicos ou inibidores da monoamino oxidase, no entanto, essas tentativas terapêuticas são limitadas. Consequentemente, outras alternativas para o tratamento da doença de Parkinson têm sido pesquisadas, principalmente baseadas em drogas não-dopaminérgicas (Hurley, Mash e Jenner, 2000). A lesão nigroestriatal unilateral induzida por 6-OHDA (6-hidroxidopamina) tem sido largamente usada como um modelo animal da DP. Agonistas de receptores dopaminérgicos, agindo nos receptores supersensíveis do estriato lesionado, induzem comportamento rotacional contralateral ao lado lesionado.

A espécie *Mucuna pruriens* L. é uma planta trepadeira da família Fabaceae que ocorre em climas tropicais,

conhecida popularmente como feijão-mucunã, alusão ao formato de suas sementes (Corrêa, 1984). É uma leguminosa nativa da Índia e Antilhas e todas as partes da planta possuem propriedades farmacológicas, sendo assim utilizada como planta medicinal para o tratamento de várias enfermidades (Vidal e Silva-López, 2010). Na Índia, há pelo menos 4500 anos, as sementes de *M. pruriens* são utilizadas nos tratamentos de DP, diabetes, hipertensão e distúrbios sexuais (Rathi et al., 2002; Grover, Rathi e Vats, 2002; Manyam, Dhanasekaran e Hare., 2004a,b). Dentre os principais constituintes bioativos da planta estão a L-DOPA e os alcalóides mucunina, mucunadina, mucuadinina, prurienina e nicotina, além de componentes outros como o beta-sitosterol, glutatona, leucina, ácidos venólico e gálico (Vidal e Silva-López, 2010).

Estudos toxicológico e farmacológico pré-clínicos do extrato de *M. pruriens* demonstraram a sua baixa toxicidade (Thipathi e Upadhyay, 2002), bem como a sua capacidade de aumentar o teor de dopamina no córtex cerebral de ratos (Katzenschlager, Evans e Manson, 2004) além de propriedades antidiabética (Rathi et al., 2002; Grover, Rathi e Vats, 2002) e antioxidante (Tripathi e Upadhyay, 2002). Estudo clínico mostrou que o extrato de feijão-mucunã (HP 200) apresenta efeitos benéficos na DP, sem efeitos colaterais importantes (Katzenschlager, Evans e Manson, 2004)

Os objetivos do presente trabalho foram: avaliar os efeitos da administração crônica de extrato de *M. pruriens* sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos e estudar seus possíveis efeitos neuroprotetores em modelo de DP em ratos (lesão estriatal unilateral com 6-OHDA). Ao final do experimento, os animais foram submetidos a testes comportamentais (comportamento rotacional na presença de apomorfina)





e sacrificados para a determinação de monoaminas (NE, DA, DOPAC, 5-HT, HVA e 5-HIAA) em núcleo estriado, por cromatografia em fase líquida de alta eficiência (CLAE).

Material e métodos

Drogas e reagentes

A droga em pó, preparada a partir de sementes de *M. pruriens*, foi fornecida pela empresa PVP S/A (Parnaíba, PI) e continha em torno de 50% de L-DOPA. Os demais reagentes foram de grau analítico, sendo em sua maioria adquiridos da Sigma-Aldrich (USA).

Animais

Utilizaram-se ratos machos da linhagem Wistar, com peso variando entre 180 e 220g, provenientes do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Os animais foram mantidos em caixas plásticas (5 a 6 animais por caixa), em ambiente com temperatura controlada, em ciclo claro/escuro de 12 h e com livre acesso a água e alimento até o momento do experimento. Realizaram-se os experimentos de acordo com o "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals from the US Department of Health and Human Services".

Toxicologia crônica

Administraram-se diariamente por via oral aos animais (8 por grupo), mantidos em gaiolas metabólicas, doses do extrato de *M. pruriens* (Ext.MP) variando entre 250 e 1000 mg/kg, durante 90 dias. Ao grupo controle foi administrada água destilada. Os animais foram pesados semanalmente e, ao final do período, coletaram-se amostras de sangue do plexo retroorbital para determinações dos parâmetros hematológicos e bioquímicos do sangue.

Cirurgia estereotáxica e lesão estriatal com 6-OHDA

Injetaram-se tiopental (30 mg/kg, ip) e hidrato de cloral (200 mg/kg, ip) aos animais que receberam em seguida duas injeções estereotáxicas (injeções unilaterais de 1 µl cada, em um dos lados do corpo estriado direito) de 6-OHDA (dissolvida em salina contendo 0,2% de ácido ascórbico, em uma concentração final de 12 µl/ml). As injeções foram processadas de acordo com as seguintes coordenadas: AP 0,9/1,4, ML 3,8, DV 3,3, a partir do bregma (Paxinos e Watson, 1986), usando-se uma seringa Hamilton de 5 µl. A seringa foi deixada no local de aplicação por 2 min, para assegurar que seu conteúdo foi injetado corretamente (Kim et al., 1998). Uma hora antes da cirurgia estereotáxica e

diariamente durante 14 dias, os animais foram administrados com o extrato aquoso das sementes de *M. pruriens*. Os testes comportamentais e a dissecação das aéreas cerebrais foram realizados 24 h após a última administração da droga.

Dissecação das áreas cerebrais para determinação de monoaminas por CLAE

Após os testes comportamentais, os animais foram decapitados com uma guilhotina (Harvard, USA) e os encéfalos retirados rapidamente e colocados sobre papel alumínio numa placa de Petri com gelo. Em seguida, acompanhando-se a fissura sagital mediana, a camada cortical cerebral foi liberada das leptomeninges com a ajuda de uma pinça reta de microdissecação. Assim, o córtex foi divulsionado delicadamente em toda a sua extensão fronto-occipital e rebatido para os lados, expondo assim parte do corpo estriado. O corpo estriado (caudado, putamen e globo pálido) foi então isolado das estruturas circunjacentes por divulsionamento com tesoura de microdissecação, sendo sua retirada orientada pelo diâmetro da porção tuberosa visível desses núcleos após o rebatimento lateral do córtex.

Determinação de monoaminas e metabólitos

As concentrações das monoaminas noradrenalina (NE), dopamina (DA), serotonina (5-HT) e de seus metabólitos, DOPAC (ácido dihidroxifenilacético), HVA (ácido homovanílico) e 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético) foram analisadas em homogenatos de núcleo estriado a 10%, preparados em tampão contendo ácido perclórico (0,1 M), após centrifugação. As amostras (20 µl) foram injetadas em um equipamento de CLAE (Shimadzu, Japão), utilizando-se para isso uma coluna CLC-ODS (25cm x 4,6mm, 3 µm d.i.). A fase móvel continha tampão ácido cítrico 0,163 M, pH 3,0 e ácido octanosulfônico sódico 0,69 M (SOS), como reagente formador do par iônico, acetonitrila 4% v/v e tetrahydrofurano 1,7% v/v. NE, DA, DOPAC, HVA, 5-HT e 5-HIAA foram eletronicamente detectados, usando-se um detector amperométrico (Modelo L-ECD, Shimadzu, Japão) pela oxidação em eletrodo de carbono vítreo, fixado em 0,85 V relativamente a um eletrodo de referência de Ag-AgCl.

Análise estatística

Para a análise dos parâmetros bioquímicos e hematológicos, os resultados foram submetidos a Análise de Variância (One Way ANOVA) e Student-Newman-Keuls como teste post hoc. No caso das determinações das concentrações de monoaminas e metabólitos, utilizou-se o teste t de Student pareado,





comparando-se o valor do lado lesionado com o do não-lesionado, em cada grupo. Os resultados foram considerados significantes quando apresentaram um valor de $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

A *M. pruriens* devido ao seu alto teor de L-DOPA é utilizada em várias partes do mundo, principalmente na medicina tradicional indiana, no tratamento da DP. Contudo, sua administração prolongada não parece estar associada ao aparecimento de discinesia, possivelmente por conta de outros componentes bioativos presentes na planta. Assim, estudo recente (Kasture et al., 2009) mostrou que a administração aguda de extrato de *M. pruriens*, na dose de 16 mg/kg (equivalente a 2 mg/kg de L-DOPA), antagonizou os déficits comportamentais induzidos pela administração unilateral de 6-OHDA em roedores. A administração subcrônica do extrato, na dose de 48 mg/kg (equivalente a 6 mg/kg de L-DOPA), apresentou um potencial discinésico menor do que aquele da L-DOPA sintética. Mais recentemente, outro grupo de pesquisadores mostrou, em modelo experimental de DP, que a administração do extrato aquoso de *M. pruriens* melhora os sintomas do parkinsonismo, com risco reduzido de discinesias (Lieu et al., 2010). Mostrou-se também (Pathan et al., 2011) que a droga atenua a discinesia orofacial induzida por haloperidol em ratos, possivelmente devido a sua capacidade seqüestradora de radicais livres.

Os resultados do presente trabalho mostraram que o extrato de *M. pruriens* apresenta efeito neuroprotetor no modelo de lesão estriatal com 6-OHDA em ratos, tendo-se em vista que o percentual de redução nos níveis de dopamina (DA) nos grupos controles, lesionados com 6-OHDA e não tratados com o Ext. MP (45%), foram significativamente mais elevados do que aqueles observados com o grupo lesionado e tratado com a maior dose de Ext.MP (23%). Contudo, enquanto os níveis de DOPAC foram também reduzidos nos grupos lesionados e não tratados (27%), esse efeito foi até mais intenso nos grupos lesionados e tratados com Ext.MP, nas doses de 50 (38%) e 100 mg/kg (41%). Não houve alteração significativa nos valores de HVA. Em todos os casos, as comparações foram feitas entre os valores obtidos com o núcleo estriado lesionado (ipsilateral) e aquele não lesionado (contralateral) de cada animal e de cada grupo.

Tabela 1 - Efeito do extrato de sementes de *Mucuna pruriens* (Ext.MP) sobre as concentrações de dopamina e de seus metabólitos em núcleo estriado de ratos

Grupo	DA	DOPAC	HVA
Controle L	2443,0±804,0**	1686,0±299,7*	783,8±55,2
NL	4472,0±630,4 (6)	2296,0±237,7 (8)	872,2±85,1 (6)
Ext.MP50 L	2474,0±774,5*	1566,0±245,9**	514,9±85,5
NL	4566,0±290,9 (5)	2529,0±203,9 (5)	691,0±63,1 (7)
Ext.MP100 L	2864,0±206,4*	1631,0±223,9**	693,7±69,3
NL	4225,0±791,6 (5)	2752,0±204,2 (5)	733,0±35,7 (8)
Falso Op. NL	3370,0±863,4	1690,0±234,0	698,7±105,5
NL	2950,0±288,1 (4)	1839,0±255,6 (4)	756,6±54,1 (4)

Os valores são médias ± EPM do número de animais em parênteses. L = lado (núcleo estriado) lesionado com 6-OHDA; NL = contralateral, não lesionado. Ext.MP 50 e 100 representam os grupos tratados com 50 e 100 mg/kg, v.o., do extrato das sementes de *M. pruriens*. * $p < 0,05$, comparado ao lado não lesionado; ** $p < 0,01$, comparado ao lado não lesionado.

Manyam e colaboradores (2004a) mostraram em ratos submetidos a lesão nigroestriatal com 6-OHDA e sob administração durante 52 semanas de formulação à base do endocarpo de *M. pruriens* (HP-200), nas doses de 2,5, 5 e 10 g/kg, efeito significativo nas concentrações corticais de dopamina. Contudo, nenhuma alteração foi observada nos teores de L-DOPA, norepinefrina, serotonina ou dopamina e seus metabólitos HVA, DOPAC e 5-HIAA, no trato nigroestriatal. É possível que os constituintes químicos presentes nesse extrato sejam diferentes daqueles presentes no extrato preparado com os cotilédones. Assim, em outro estudo (Mayam et al., 2004b) avaliou-se a atividade neuroprotetora de extrato preparado com cotilédones de *M. pruriens*, no modelo de DP em ratos (lesão nigroestriatal por 6-OHDA), mostrando que a droga aumentou de modo significativo as concentrações de L-DOPA, dopamina, norepinefrina e serotonina na substância negra. A droga aumentou também a atividade do complexo 1 mitocondrial no cérebro, considerada reduzida neste modelo de DP, porém não afetou in vitro a atividade da monoamino oxidase (MAO). Segundo estes autores, NADH e Coenzima Q-10 que também apresentam efeitos benéficos na DP e que ocorrem nas sementes de *M. pruriens*, podem ter contribuído para os efeitos da droga.

Nossos resultados mostraram também que, ao contrário daqueles demonstrados em outros estudos (Mayam et al., 2004a,b) não houve nenhuma alteração nos níveis de norepinefrina, serotonina ou no metabólito desta, 5-HIAA, após a administração do extrato de *M. pruriens*. Como a nossa preparação corresponde a 50% de L-DOPA, as doses utilizadas no presente trabalho são, portanto, equivalentes a 25 e





50 mg/kg de L-DOPA. É possível que alterações mais intensas possam ser observadas com doses maiores.

Tabela 2 - Efeito do extrato de sementes de *M. pruriens* (Ext.MP) sobre as concentrações de noreadrenalina e de 5-HT e seu metabólito (5-HIAA) em núcleo estriado de ratos

Grupo	NE	5-HT	5-HIAA
Controle L	595,1 ± 36,7	207,2 ± 48,9	275,3 ± 44,7
NL	531,3 ± 159,0 (9)	192,5 ± 40,5 (11)	207,1 ± 23,5 (11)
Ext.MP50 L	333,9 ± 65,1	100,2 ± 31,9	518,2 ± 193,1
NL	350,3 ± 62,3 (6)	166,1 ± 74,9 (6)	554,3 ± 84,5 (8)
Ext.MP100 L	154,0 ± 51,7	666,9 ± 84,8	314,8,7 ± 80,9
NL	156,8 ± 78,0 (6)	502,9 ± 72,5 (7)	266,6 ± 47,3 (6)
Falso Op. NL	685,3 ± 57,9	366,7 ± 52,6	260,9 ± 27,9
NL	479,2 ± 105,6 (4)	375,1 ± 61,0 (4)	209,4 ± 36,6 (4)

Os valores são médias ± EPM do número de animais em parênteses. L = lado (núcleo estriado) lesionado com 6-OHDA; NL = contralateral, não lesionado. Ext.MP 50 e 100 representam os grupos tratados com 50 e 100 mg/kg, v.o., da fração rica em L-DOPA (FRL), respectivamente.

Além disso, a administração crônica por via oral, durante 90 dias, de doses elevadas (250, 500 e 1000 mg/kg) do extrato de *M. pruriens*, não apresentou nenhuma alteração significativa nos parâmetros bioquímicos ou hematológicos, com relação aos valores observados para os grupos controles (administrados com água destilada) ou com relação aos valores de referência para a espécie animal estudada. Além disso, não houve alteração ponderal significativa em nenhum dos grupos controles ou tratados durante o período de experimentação (dados não mostrados).

Tabela 3 – Efeito do tratamento por 90 dias com extrato seco obtido das sementes de *M. pruriens* (MP) nos parâmetros bioquímicos do sangue de ratos

Parâmetro 90	Controle	Ext.MP 250 mg/kg	Ext.MP 500 mg/kg	Ext.MP 1000 mg/kg
Glicose (mg/dL)	114,0 ± 7,7	115,3 ± 7,6	97,3 ± 6,9	125,0 ± 7,1
Uréia (mg/dL)	62,0 ± 2,0	68,5 ± 2,2	65,7 ± 2,5	69,7 ± 2,4
Creatinina (U/L)	0,64 ± 0,02	0,7 ± 0,01	0,64 ± 0,02	0,68 ± 0,03
Colesterol (mg/dL)	70,4 ± 1,3	66,7 ± 2,2	66,6 ± 2,7	60,4 ± 3,1
HDL (mg/dL)	69,6 ± 3,3	63,5 ± 3,3	71,4 ± 6,1	74,3 ± 3,9
Triglicérides (mg/dL)	95,4 ± 15,0	95,0 ± 10,1	99,2 ± 9,3	96,6 ± 7,9
AST/TGO (U/L)	60,4 ± 7,9	108,5 ± 8,7	96,7 ± 7,1	81,7 ± 4,5
ALT/TGP (U/L)	21,8 ± 2,5	23,0 ± 1,8	20,6 ± 1,1	19,2 ± 1,3

Os valores são médias ± EPM de 8 animais por grupo. Ext.MP250, Ext.MP500 e Ext.MP1000 representam os grupos administrados diariamente com 250, 500 e 1000 mg/kg, v.o., do extrato das sementes de *M. pruriens*, respectivamente.

Tabela 4 - Efeito do tratamento por 90 dias com extrato seco obtido das sementes de *Mucuna pruriens* (MP) nos parâmetros hematológicos do sangue de ratos

Parâmetro 90	Controle	Ext.MP 250 mg/kg	Ext.MP 500 mg/kg	Ext.MP 1000 mg/kg
HEM (g/dL)	8,97 ± 0,1	8,4 ± 0,2	8,0 ± 0,3	8,7 ± 0,1
HGB (g/dL)	15,9 ± 0,3	15,3 ± 0,3	14,9 ± 0,3	15,4 ± 0,2
HTC (%)	46,1 ± 0,8	43,5 ± 0,7	42,6 ± 0,7	44,1 ± 0,4
VCM (fL)	51,3 ± 0,3	51,8 ± 0,6	53,4 ± 0,9	50,4 ± 0,4
HCM (g/dL)	17,7 ± 0,1	18,2 ± 0,2	18,7 ± 0,2	17,6 ± 0,2
CHCM (g/dL)	34,4 ± 0,2	35,2 ± 0,1	35,0 ± 0,3	34,8 ± 0,3
RDW (%)	15,1 ± 0,2	18,0 ± 1,9	18,1 ± 1,2	19,3 ± 2,3
LEU (103/ μ L)	10,6 ± 0,6	12,4 ± 0,8	10,7 ± 0,5	10,5 ± 0,5
NEU (103/ μ L)	2,3 ± 0,4	2,5 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,7 ± 0,2
LIN (103/ μ L)	7,3 ± 0,4	9,0 ± 0,6	7,5 ± 0,5	7,6 ± 0,5
MON (103/ μ L)	0,68 ± 0,2	0,61 ± 0,2	0,41 ± 0,1	0,46 ± 0,1
EOS (103/ μ L)	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,25 ± 0,05	0,10 ± 0,03
BAS (103/ μ L)	0,19 ± 0,2	0,02 ± 0,02	0,63 ± 0,5	0,43 ± 0,19
PLT (103/ μ L)	778,3 ± 45,5	898,1 ± 105,7	1014 ± 59,5	909 ± 49,3

Os valores são médias ± EPM de 8 animais por grupo. Ext.MP 250, Ext.MP 500 e Ext.MP 1000 representam os grupos tratados com 250, 500 e 1000 mg/kg, v.o., do extrato das sementes de *M. pruriens*, respectivamente.

Estes resultados experimentais foram corroborados em estudo clínico envolvendo portadores de DP, tratados com doses diárias em torno de 45 g (equivalentes a 1,5 g de L-DOPA) de extrato de sementes de *M. pruriens* e que demonstraram uma melhora significativa (Manyam, 1990; Hussain e Manyam, 1997). Outro estudo clínico duplo cego, aleatório e controlado, com oito pacientes com DP (Katzenschlager, Evans e Manson, 2004), mostrou que doses de 15 e 30 g de extrato seco de sementes de *M. pruriens* administradas aos pacientes oferecem vantagens, sem maior incidência de discinesias, com relação a preparações convencionais de L-DOPA, quando do manejo prolongado de DP. Por outro lado, sabe-se também que esta droga induz a ativação das caspases e o aumento de oxigênio cerebral, levando à peroxidação lipídica, danos ao DNA e morte neuronal (Spencer et al., 2002).

Conclusões

A tolerância dos portadores de DP ao tratamento com *M. pruriens*, associada a segurança e menor incidên-





cia de discinesias, efeito adverso mais importante da administração prolongada de L-DOPA, são fatores que favorecem a utilização dos extratos de *M. pruriens* relativamente às preparações convencionais de L-DOPA (Rajeshwar, Gupta e Mazumder, 2005; Tharakan et al., 2007). Assim, as evidências da literatura reforçam o benefício dos extratos secos de *M. pruriens* para a restauração funcional dos neurônios dopaminérgicos degenerados na substância negra, em portadores de DP, e enfatizam a droga como excelente opção terapêutica para o tratamento desta patologia.

Agradecimentos

Os autores agradecem a contribuição técnica de M. Vilani Rodrigues Bastos e a revisão ortográfica do Prof. M.O.L. Viana. O trabalho contou com o suporte financeiro da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).

Referências

Braak, H.; Rüb, U.; Gai, W.P. e Del Tredici, K. 2003 - Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission*, v. 110, p. 517-536.

Corrêa, M.P. 1984 - *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. volume V, p.246. Ministério da Agricultura, IBDF.

Deumens, R.; Blokland, A. e Prickaerts, J. 2002 - Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Experimental Neurology*, v. 175, p. 303-317.

Grover, J.K.; Rathi, S.S. e Vats, V. 2002 - Amelioration of experimental diabetic neuropathy and gastropathy in rats following oral administration of plant (*Eugenia jambolana*, *Mucuna pruriens* and *Tinospora cordifolia*) extracts. *Indian Journal of Experimental Biology*, v. 40, p. 273-276.

Hurley, M.J.; Mash, D.C. e Jenner, P. 2000 - Adenosine A2A receptor mRNA expression in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, v. 291, p. 54-58.

Hussain, G. e Manyam, B.V. 1997 - *Mucuna pruriens* proves more effective than L-Dopa in Parkinson's disease animal model. *Phytotherapy Research*, v.6, p.419-423.

Kasture, S.; Pontis, S.; Pinna, A.; Schintu, N.; Spina, L.; Longoni, R.; Simola, N.; Ballero, M. e Morelli, M. 2009 - Assessment of symptomatic and neuroprotective efficacy of *Mucuna pruriens* seed extract in rodent

models of Parkinson's disease. *Neurotoxicity Research*, v. 15, p. 111-122.

Katzenschlager R.; Evans A. e Manson, A. 2004 - *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: A double blind clinical and pharmacological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 75, p. 1672-1677.

Kim, Y.S.; Joo, W.S.; Jin, B.K.; Cho, Y.H.; Baik, H.H. e Park, C.W. 1998 - Melatonin protects against 6-OHDA-induced neuronal death of nigrostriatal dopaminergic system. *Neuroreport*, v. 9, p. 2387-2390.

Lang, A.E. e Lozano, A.M. 1998 - Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 339, p. 1044-1053.

Lieu, C.A.; Kunselman, A.R.; Manyam, B.V.; Venkiteswaran, K. e Subramanian, T. 2010 - A water extract of *Mucuna pruriens* provides long-term amelioration of parkinsonism with reduced risk for dyskinesia. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 16, p. 458-465.

Manyam, B.V. 1990 - Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda" ancient Indian medical treatise. *Movement Disorders*, v. 5, p. 47-48.

Manyam, B.V.; Dhanasekaran, M. e Hare, T.A. 2004a - Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*. *Phytotherapy Research*, v. 18, p.706-712

Manyam, B.V.; Dhanasekaran, M. e Hare, T.A. 2004b - Effect of antiparkinson drug HP-200 (*Mucuna pruriens*) on the central monoaminergic neurotransmitters. *Phytotherapy Research*, v. 18, p. 97-101

Pathan, A.A.; Mohan, M.; Kasture, A.S. e Kasture, S.B. 2011 - *Mucuna pruriens* attenuates haloperidol-induced orofacial dyskinesia in rats. *Natural Product Research*, v. 25, p. 764-771.

Paxinos, G. e Watson, C. 1986. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 2ª edição. Academic Press, Nova York.

Rathi, S.S.; Grover, J.K.; Vikrant, V. e Biswas, N.R. 2002- Prevention of experimental diabetic cataract by Indian Ayurvedic plant extracts. *Phytotherapy Research*, v. 16, p. 774-777.

Rajeshwar, Y.; Gupta, M. e Mazumder, U.K. 2005 - In vitro lipid peroxidation and antimicrobial activity of *Mucuna pruriens* seeds. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, v. 4, p. 32-35.

Richardson, J.P.; Kase, H. e Jenner, P.G. 1997 - Adenosine A2A receptor antagonists as new agents





for the treatment of Parkinson's disease. *Trends in Pharmacological Science*, v.18, p. 338-344.

Spencer, J.P.; Whiteman, M.; Jenner, P. e Halliwell, B. 2002 - 5-s-Cysteinyl-conjugates of catecholamines induce damage, extensive DNA base modification and increases in caspase-3 activity in neurons. *Journal of Neurochemistry*, v. 81, p.122-129.

Tharakan, B.; Dhanasekaran, M.; Mize-Berge, J. e Manyam, B.V. 2007- Anti-Parkinson botanical *Mucuna*

pruriens prevents levodopa induced plasmid and genomic DNA damage. *Phytotherapy Research*, v. 21, p. 1124-1126.

Tripathi, Y.B. e Upadhyay, A.K. 2002- Effect of the alcohol extract of the seeds of *Mucuna pruriens* on free radicals and oxidative stress in albino rats. *Phytotherapy Research*, v. 16, p. 534-8.

Vidal, N.M. e Silva-López, R.E. 2010 - *Mucuna pruriens* (L.) DC (Leguminosae). *Revista Fitos*, v. 5, p. 34-42.

