

ALGUMAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE UM PAR ALCENO-ALCINO NATURAL

ASTRÉA M. GIESBRECHT*
JOANA LÚCIA TREFF**
MARCOS PRIST FILHO***
MIRIAM CABRAL****
SZULIM BER ZYNGIER*****

RESUMO: Foram realizados estudos farmacológicos de rubrenolídeo-rubrinolídeo, um par alceno-alcino natural isolado de uma laurácea da Amazônia. A mistura foi administrada por via intraperitoneal a 30 ratos em doses de 66 e 100mg/kg. Como controle, 20 ratos receberam 1ml/100g de solução fisiológica por via intraperitoneal.

Os ratos que receberam a droga apresentaram os seguintes efeitos: catalepsia, pelos molhados, tremores, midríase. Esses sinais tornaram-se mais acentuados após 4 horas. A medida que os sinais regrediam, os animais passaram a apresentar acentuada agressividade. Essa agressividade durou 24 horas e neste período os ratos não aceitaram alimentos sólidos. Houve perda do reflexo condicionado por um período de 72 horas.

UNITERMOS: produto natural+; rubrenolídeo-rubrinolídeo+; catatonia+; par alceno-alcino.

I. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais voltam a suscitar grande interesse no mundo científico como fonte de produtos naturais, que possam ter aplicação em medicina e biologia.

Assim, tem-se dado ênfase aos estudos farmacológicos de extratos de plantas, procurando-se isolar o produto ativo daqueles que apresentam propriedades interessantes. A determinação da estrutura química do produto natural possibilita a sua síntese no caso em que o agente ativo ocorra em pequena quantidade na planta ou esta seja rara.

O presente trabalho relata algumas propriedades farmacológicas de rubrenolídeo-rubrinolídeo (Fig. 1), uma mistura equimolecular de um par alceno-alcino natural que foi isolado do lenho de *Nectandra rubra* (1, 2). A espécie arbórea *Nectandra rubra* (Mez) Allen, Lauraceae, conhecida como "louro vermelho", é bastante difundida na região amazônica, sendo sua madeira muito resistente ao ataque de fungos e insetos (4). O isolamento, a purificação e a determinação estrutural do produto foram realizados no Instituto de Química da Universidade de São Paulo por Nidia C. Franca.

Em virtude do produto mostrar forte atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas, leveduras e fungos, resolveu-se estudar suas propriedades farmacológicas.

II. MATERIAL E MÉTODOS

A) Preparo da droga

O par alceno-alcino é solúvel apenas em meio básico a quente. A substância foi então dissolvida em

hidróxido de sódio e aquecida até completa solubilização. A solução a seguir foi neutralizada até pH 7 com HCl. A concentração usada foi de 1% p/v.

B) Divisão dos grupos

Foram usados 50 ratos Wistar, adultos de ambos os sexos com peso médio de 150 gramas distribuídos em 2 grupos:

Grupo 1 — Animais não condicionados

Constituído de 20 ratos mantidos em condições normais de alimentação durante 4 dias. Este grupo foi subdividido em:

1a) Controle: 10 animais receberam 1 ml de solução fisiológica por 100 g de peso, via intraperitoneal, no 5.º dia da experiência.

1b) Tratado: 10 animais receberam, no 5.º dia da experiência, por via intraperitoneal, 100mg/kg da droga.

Grupo 2 — Animais condicionados

Esse grupo foi constituído por 30 ratos previamente condicionados a subir em uma corda. Foram separados nos seguintes sub-grupos:

2a) Controle: 10 animais receberam no 5.º dia da experiência, por via intraperitoneal, 1 ml de solução fisiológica por 100 g de peso.

2b) Dose menor: 10 ratos receberam 66mg/kg da droga por via intraperitoneal no 5.º dia da experiência.

2c) Dose maior: 10 ratos receberam 100mg/kg da droga por via intraperitoneal no 5.º dia da experiência.

C) Condicionamento

O condicionamento dos animais foi obtido pelo método de aproximações sucessivas, isto é, após a privação alimentar foram colocados em uma prancha

* Professor Livre-Docente de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

** Psicóloga

*** Médico neurologista

**** Professor Assistente de Farmacologia da Fac. Medicina FU-ABC

***** Professor Titular de Farmacologia da Fac. Medicina FU-ABC

e para atingir o depósito de alimentos deveriam subir uma corda.

A prancha inicialmente estava a 24 cm da caixa com alimentos, posteriormente passou a 70 cm e finalmente a 140 cm, que se considerou a altura ideal.

Após o treino, os animais foram experimentados por 4 dias para o traçado da linha basal (tempo médio de subida na corda) e no 5.º dia receberam o respectivo tratamento.

D) Outras observações

Os animais também foram observados quanto a mudanças de comportamento e quanto a outros sinais clínicos.

III. RESULTADOS

Grupo 1 — Animais não condicionados

Os 10 ratos que receberam a droga na dose de 100mg/kg de peso apresentaram as seguintes alterações clínicas: ptose palpebral, midríase, catatonia que se iniciou 2 horas após a injeção e atingiu o máximo em 4 horas (Fig. 2), tremores musculares, pelos molhados. Esse quadro atenuou-se gradativamente nas 12 horas seguintes. Os animais passaram a mostrar sinais de agressividade atacando-se uns aos outros, mordendo a gaiola e avançando para morder quem tentasse manipulá-los. Apresentaram anorexia rejeitando alimentos sólidos. Passadas 24 horas da aplicação da droga houve completa regressão desses sinais.

Os 10 ratos do sub-grupo controle não apresentaram alterações clínicas no decorrer da experiência.

Grupo 2 — Animais condicionados

Esses animais foram estudados quanto ao tempo de subida na corda para encontrar alimentos (Tabela 1), tendo sido anotados os sinais clínicos observados.

Os 10 animais que receberam a droga na dose de 100mg/kg e que previamente subiam na corda em 2 a 2,4 segundos passaram a fazê-lo numa média de 155,5 segundos no dia da injeção. Diminuíram esse tempo paulatinamente nas 48 horas seguintes mas só recobram o reflexo aprendido após 72 horas da injeção. Na vigência da ação da droga os animais mostraram-se desorientados, subindo e descendo, mudando aleatoriamente o sentido do movimento. Os demais sinais clínicos foram idênticos aos descritos para os ratos do grupo 1 que receberam a substância. Dois animais morreram no 5.º dia após a injeção da droga.

Os ratos tratados com a dose de 66mg/kg também tiveram alterações semelhantes às do grupo anterior. O tempo de subida na corda aumentou nas 48 horas após a injeção chegando a 93,7 segundos, enquanto que as médias anteriores à administração da droga oscilaram entre 2,8 a 3,4 segundos. Não houve óbito neste subgrupo.

Os animais do subgrupo controle não apresen-

taram qualquer alteração clínica ou no reflexo condicionado estudado.

IV. DISCUSSÃO

A obtenção de produtos naturais para uso em biologia e medicina é um promissor campo da pesquisa moderna.

O par rubrenolídeo-rubrinolídeo, isolado na *Nectandra rubra* mostrou inicialmente atividade fungicida e antibacteriana para bactérias gram positivas. ⁽¹⁾

No presente trabalho verificou-se que o produto provoca em ratos, nas primeiras 24 horas da injeção, uma série de manifestações clínicas como catatonia, alteração de reflexos condicionados, agressividade e anorexia. Esses sinais clínicos sugerem uma ação da droga a nível de Sistema Nervoso Central. O reflexo condicionado não foi abolido definitivamente, pois decorridas 72 horas da administração da droga, o tempo de subida na corda à procura de alimento retornou ao que foi antes da injeção da droga.

Outros efeitos observados tais como pelos molhados (o rato não tem glândulas sudoríparas ⁽³⁾ devendo tratar-se de transudação de plasma), tremores musculares, ptose palpebral e midríase, necessitam de posteriores estudos para elucidar sua origem.

Some pharmacological effects of a natural alkene-alkyne pair

SUMMARY

The trunk wood of the Amazonia tree *Nectandra rubra* (Lauraceae) contains an alkene-alkyne pair, named rubrenolide-rubrynlolide, in an equimolecular proportion. Toxicological and pharmacological studies have been performed by injecting the substance intraperitoneally into 30 rats in amounts of 66mg/kg and 100mg/kg. As controls were used 20 rats who received, intraperitoneally, saline, 1 ml/100g. The following effects were observed in all drug injected rats: catalepsy, wet fur, shivering, dilated pupils. These signs became most pronounced after a four hours period. With gradual regression of these signs the behaviour of the animals reversed to a striking aggressiveness. This aggressive behaviour lasted for about 24 hours, and during that period no food was accepted by the animals. There was also a loss of conditioned reflexes during 72 hours.

Key Words: natural product: rubrenolide-rubrynlolide, catalepsy; alkyne pair.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FRANCA, N.C. Constituição do Rubrinolídeo-Rubrenolídeo um par alceno-alcino de *Nectandra rubra*. Tese de Doutorado, Instituto de Química, USP, 1971.
2. FRANCA, N.C.; GOTTLIER, O.R. & COXON, D.T. Rubrenolide and rubrynlolide: an alkene-alkyne pair from *Nectandra rubra*. *Phytochemistry*, 16:257-62, 1977.
3. JUNQUEIRA, L.C.N. & MARTINS, E.O. Atlas de anatomia microscópica do rato. Edição U.S.P., CTA, 1974.
4. RECORD, S.J. & HESS, R.W. Tropical woods, 69:20, 1942.

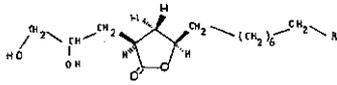


Fig. 1. Rubrenolídeo: R = $CH=CH_2$
 Rubrinolídeo: R = $C=CH$



Fig. 2. Ratos injetados com o par rubrenolídeo-rubrinolídeo, decorridas quatro horas.

Dias de Treino	Soro		
	Fisiológico Controle Segudos	Dose Maior 100mg/Kg Segudos	Dose Menor 66mg/Kg Segudos
1.º	4,0	2,2	3,4
2.º	3,2	2,2	3,6
3.º	3,0	2,4	2,8
4.º	3,2	2,0	3,0
5.º	5,7	155,5	49,2
6.º	5,4	151,0	28,7
7.º	5,8	136,0	93,7
8.º	5,6	6,5	11,4
9.º	5,4	6,5	6,3
10.º	3,8	2,5	4,7

TABELA 1. Tempo de subida dos animais condicionados na corda. Os valores são as médias obtidas dos 10 animais de cada grupo.