

EDVALDO RODRIGUES DE ALMEIDA, CLÁUDIO TENÓRIO COTIAS,
ALVARO ALVES DA SILVA FILHO & ROSÁLIA MARIA O. CORREA LIMA

ESTUDO FARMACODINÂMICO PRELIMINAR DE COMPLEXOS ANTRA - CICLÍNICOS *

Os autores apresentam os resultados preliminares do estudo farmacodinâmico de complexos do grupo das antraciclínas, isolados do *Streptomyces* sp. 8744, *S. purpureofuscus* IA-8900, *S. violaceorectus* IA-8821, *S. violaceus* IA-10069, *S. cinereoruber* IA-10240, *Streptomyces* sp. IA-10286 e *Streptomyces* sp. IA-9965. Além do estudo toxicológico foram realizados também ensaios do íleo isolado, irritação local, pulmão isolado, coração isolado e *in situ*, pressão arterial, mecânica respiratória, antiinflamatória, analgésico e excreção urinária.

Key words

Streptomyces

Anthracyclin

Anthracyclinic complex

Pharmacodynamic agent

Toxicity

Neste estudo preliminar, foram utilizados manômetro de mercúrio, quimógrafo e plestimógrafo. Os animais empregados foram ratos cepa Wistar, camundongos albinos suíços, coelhos, sapos e preás da índia (cobaio).

No ensaio da determinação da dose letal 50% foi empregado o método de Miller e Tainter^{1,2}, com 72 horas de observação e por via intraperitoneal em camundongos. Os resultados foram os seguintes: para o complexo 8744 5,05 mg/kg ± 0,5; para o complexo 8900 13 mg/kg ± 1,2; para o complexo 8821 22 mg/kg ± 0,17; para o complexo 10069 13,5 mg/Kg ± 2,02; para o complexo 10240 8,26 mg/kg ± 1,06; para o complexo 9965 26 mg/kg + 5,4 e a toxidez preliminar do complexo 10286 ficou entre 5 a 10 mg/kg.

No ensaio da musculatura lisa³, utilizou-se o íleo do cobaio perfundido em solução de tyrode a 37°C e oxigenado. Empregando-se soluções

(*) Pesquisa subsidiada pelo FIPEC (Banco do Brasil)

crescentes das substâncias em estudo, até 10% da DL₅₀, observou-se que o complexo 10069 provocou uma resposta no órgão, tipo contração.

Na observação sobre a ação irritante^{4,5} das substâncias, foram utilizados ratos e coelhos e verificou-se ação irritante de todos os complexos na dose de 10% da DL₅₀, feito na região plantar da parte posterior do rato por via intradérmica e na conjuntiva do olho e na veia marginal do coelho em doses diárias por 5 dias. Foram utilizados três animais para cada substância e um grupo controle.

No ensaio da musculatura brônquica utilizou-se o pulmão isolado de cobaio. A traquéia e os pulmões foram cuidadosamente retirados do torax do animal e montados em dispositivo para perfusão do líquido nutritivo a 37°C e oxigenado, após pequenas incisões no parênquima pulmonar, a fim de permitir a saída do líquido nutritivo. Anotou-se o número de gotas que fluía por minuto, antes e após a administração de até 10% da DL₅₀ dos complexos antraciclínicos, tomando-se o cuidado para manter constante a pressão do líquido. Não observou-se nenhuma alteração do fluxo do líquido nutritivo através da árvore brônquica.

No ensaio sobre o coração isolado e *in situ*⁶ foram empregados corações de sapo mantidos em solução de Ringer-rã. Foram administradas doses de até 10% da DL₅₀ na cânula para o coração isolado e instilamos a substância na preparação *in situ*; em nenhuma das preparações foram registradas modificações no traçado do quimógrafo.

Na determinação da pressão arterial^{3,5,6,7} utilizaram-se ratos anestesiados com hidrato de cloral, na dose de 300mg/kg, não observando-se nenhuma alteração na pressão arterial dos animais ensaiados nas doses crescentes de até 10% da DL₅₀.

Na observação da mecânica respiratória^{3,5} em ratos, utilizou-se um fisiógrafo tipo CR 550 RECORDER - J.J. INSTRUMENTS*, com um transdutor isométrico de força para registro dos movimentos to-

*Aparelho recém-doadado pelo Governo Italiano
Convênio IILA/UFPE

ráxicos. Foram utilizados três animais para cada substância, com doses crescentes até a DL₅₀, não tendo sido observado alteração no traçado.

As substâncias também foram testadas quanto à ação antiinflamatória através do teste do "Pellet" utilizando-se chumaço de algodão. Foram realizados testes em todas as substâncias, observando-se que o complexo 8744 apresentou uma pequena ação na dose de 10% da DL₅₀ por cinco dias consecutivos de aplicação por via intraperitoneal. Sobre a ação analgésica, observou-se que o complexo 8871 apresentou uma pequena ação.

Foram realizadas as provas de absorção e excreção urinária⁵ dos complexos antraciclínicos,

QUADRO I

Resultados do teste de excreção urinária

Complexo antraciclínico	DOSE mg / kg (ip)	GERME		1a.h	2a.h	3a.h	4a.h	5a.h
8900	5	<i>S.aureus</i>	W	-	18	16	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	-	20	18	-	-
8821	2	<i>S.aureus</i>	W	-	-	12	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	-	-	13	-	-
	3	<i>S.aureus</i>	W	-	-	13	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	-	-	17	-	-
9965	3	<i>S.aureus</i>	W	-	12	10	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	-	10	-	-	-
10069	3	<i>S.aureus</i>	W	-	10	10	10	-
		<i>B.subtilis</i>	9	-	10	-	-	-
8744	2	<i>S.aureus</i>	W	12	-	-	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	11	-	-	-	-
	3	<i>S.aureus</i>	W	14	-	-	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	14	10	-	-	-
10240	5	<i>S.aureus</i>	W	10	11	-	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	12	10	-	-	-
10286	5	<i>S.aureus</i>	W	-	10	10	-	-
		<i>B.subtilis</i>	9	13	10	10	-	-

- Ausência de halo

em camundongos albinos suíços, usando-se a via intraperitoneal, nas doses estabelecidas previamente pela DL₅₀.

Para cada dose administrada, usamos cerca de 6 animais para cada grupo, controle e tratado.

O material foi colhido em intervalos de uma hora, durante as cinco primeiras horas. A presença das substâncias foi detectada nas amostras de urina por sua atividade antimicrobiana sobre o *B. subtilis* 9 e *S. aureus* W, semeados em agar nutritivo. Empregamos discos de papel de filtro com 8 mm de diâmetro embebidos com urina. A leitura foi efetuada 24 horas após a incubação das placas em estufas de 37°C, medindo-se os halos de inibição em mm.

No quadro I, encontram-se os resultados obtidos com o teste de excreção urinária dos diversos complexos antraciclínicos estudados.

SUMMARY

Preliminary results on pharmacodynamic activity of the anthracyclinic complexes extracted from metabolites of the following strains: *Streptomyces* sp. IA-8744, IA-9965, IA-10286, *S. purpureofuscus* IA-8900, *S. violaceorectus* IA-8821, *S. violaceus* IA-10069, and *S. cinereoruber* IA-10240 are presented.

Assays like DL₅₀, Indian pig isolated ileum, irritating action, isolated lung, isolated and *in situ* heart, arterial pressure, respiratory mechanics, antiinflammatory action, analgesic action, and urinary excretion were carried out.

REFERÊNCIAS

1. MILLER, C. & TAINTER, M.L. - Estimation of the ED50 and its error by means of logarithmic-probit graph paper. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 57(2), 261-64, 1944.

2. WEILL, C.S. - Table for convenient calculation of median-effective dose (LD_{50} or ED_{50}) and instruction in their use. *Biometrics*, 8(3) : 249-263, sep. 1952.
3. PERREL-CARRAL, F.G. - Métodos de farmacologia experimental. México, Uthea, 1946.
4. OGA, S. & SERINO, T. - Toxicidade e atividade antiinflamatória da *Tabebuia avellanedae* - (Ipê roxo). *Rev. Farm. Bioquím. São Paulo*, 7(1):47-53, 1969.
5. AMOUR, F.E. - Manual for laboratory work in mammalian physiology. Chicago, Ed. Univ., 1956.
6. SANTANA, C.F., COTIAS, C.T. *et al.* - Estudo farmacodinâmico, antineoplásico e quimioterápico das Actinomicinas 6779, 7958, 8929 e 6742. *Rev. Inst. Antibiot.*, Recife, 18, (1/2): 15-23, dez 1978.
7. SANTANA, C.F., LACERDA, A.L. & PEREIRA DA SILVA, M. - Estudos farmacológicos preliminares da Ussamicina. *Rev. Inst. Antibiot.*, Recife, 6 (1/2): 71-74, dez. 1966.