AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA DE COMPOSTOS DE RUTÊNIO(III) E SUBSTÂNCIAS ISOLADAS DE PLANTAS DO CERRADO EM CAMUNDONGOS

PEREIRA, Nilson Rodrigues[1]; **RIBEIRO**, André Luis Thomé[1]; **LINO**, Ruy[2]; **KATO**, Lucília[3]; **SILVEIRA-LACERDA**, Elisângela de Paula[1]

Palavras-chave: Complexo de Rutênio, *Palicourea coriacea*, Toxicidade aguda

1. INTRODUÇÃO (justificativa e objetivos)

A neoplasia, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem órgãos e tecidos, podendo se espalhar por todo o corpo (metástase). A busca por soluções ou meios de converter os quadros de morbidade e mortalidade causados pelas neoplasias são objetivos fundamentais da área biomédica. Um dos focos destes estudos baseia-se nos experimentos com novos compostos anti-neoplásicos de origem orgânica e inorgânica. Na família Rubiacea encontra-se o gênero *Palicourea*, contendo espécies geralmente tóxicas, como é o caso da *P. marcgravii* e *P. rígida.* No entanto, a espécie *P. coriacea*, objeto de nosso estudo, é utilizada com fins terapêuticos por populações rurais, não havendo estudos toxicológicos com a mesma. Os compostos inorgânicos, geralmente metais, são mais amplamente estudados e utilizados na terapia anti-tumoral. Dentre estes, encontram-se os compostos de Rutênio com relativo sucesso terapêutico, dos quais o mais conhecido é o NAMI-A (imidazolium *trans*-imidazoledimethylsulfoxide-tetrachlororuthenate). O complexo *cis*-tetraaminoxalatorutênio III é uma das alternativas possíveis em estudo, tornando decisivo o seu estudo toxicológico. Nosso objetivo foi analisar a toxicidade aguda destes dois compostos, por meio da avaliação de suas propriedades tóxicas, em camundongos Swiss.

2. METODOLOGIA

2.1 – Preparo dos compostos

Os compostos foram sintetizados pelos Laboratórios de Química Supramolecular do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, e de Produtos Naturais do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás.

2.2 - Teste de toxicidade aguda em dose simples (experimento 1) utilizando o extrato bruto de *P. coriacea*

Para o cálculo da Dose Letal (DL) foram estabelecidos 3 níveis de doses espaçadas: 500, 750 e 1000mg/kg/animal respectivamente para os grupos P_1 P_2 e P_3 contendo 5 animais cada, sendo avaliado a estimativa dos efeitos tóxicos e taxa de mortalidade. O extrato da planta foi diluído em DMSO a 0,1% e o pH controlado em 7.2 com adição de NaOH 0,5M. A substância-teste foi aplicada em única dose de administração nas diferentes doses, por via intraperitonial. O peso dos animais foi acompanhado em todo o experimento. O "screening" farmacológico ocorreu em 24 horas, enquanto a análise de toxicidade aguda foi acompanhada por 14 dias.

2.3 - Testes com o composto *cis*-tetraaminoxalatorutênio (iii):

2.3a - Teste de toxicidade aguda

Os grupos testes foram distribuídos em G1 (30mg.kg^{-1} do composto de rutênio), G2 (0,37mg.kg^{-1} de oxaliplatina) e G3 (controle PBS) com 5 animais cada. A quantidade de água e ração consumidos foram analisados.

2.3b - Análise histológica dos tecidos por microscopia de luz (ML)

Após o sacrifício dos camundongos por deslocamento cervical, realizou-se a análise macroscópica nos grupos G1, G2 e G3. Amostras representativas de fígado, rins e baço foram removidas e fixadas em formaldeído a 10%, processado em álcoois com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilol e emblocado em parafina, cortadas e coradas com hematoxilina/eosina. Os resultados referentes às lesões foram qualificados em discreto, moderado e acentuado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - Análise da toxicidade aguda com *P. Coriacea* em dose única

Após a aplicação do extrato da planta *P. coriacea,* os camundongos foram observados separadamente de forma a catalogar cada reação inerente à absorção do extrato. O grupo P_1 tratado com a dose mais baixa aplicada apresentou perda de sensibilidade ao toque e atividade motora reduzida, além de quadro diarréico brando após 15 minutos da aplicação da droga que persistiu por 12 horas. O grupo P_2 não apresentou quadro diarréico, somente perda de sensibilidade nos primeiros instantes. O grupo P_3, assemelhou-se ao P_1. Nenhum animal dos três grupos estudados chegou ao óbito durante os 14 dias seguintes de observação. Acreditamos que os sintomas apresentados pelos camundongos nos testes efetuados podem estar relacionados ao stress da aplicação. As fezes diarréicas ocorreram provavelmente em resposta à absorção da droga que assim pode ser eliminada rapidamente pelo organismo do animal. Após 14 dias, os animais foram sacrificados para visualização macroscópica da região intraperitoneal e dos órgãos internos. Nenhuma alteração morfológica macroscópica dos órgãos internos foi observada.

3.2 – Análises com o complexo *cis*-tetraaminoxalatorutênio.

Não foram observadas alterações clínicas nos camundongos submetidos à dose citada acima durante os 14 dias de tratamento. Suas funções biológicas foram exercidas de forma normal comparativamente aos outros dois grupos. Entretanto, a média de pesos dos grupos variou de forma significativa.

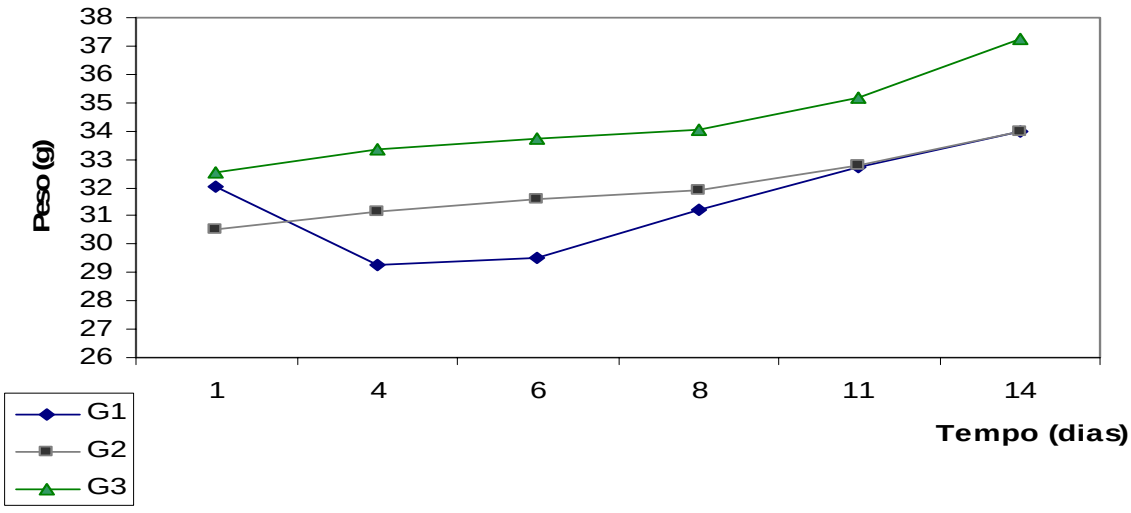

Figura 1. Avaliação da variação do peso dos camundongos versus o tempo do tratamento com cis-tetraaminoxalatorutênio.

Da mesma forma variaram a quantidade de ração e água consumidos:

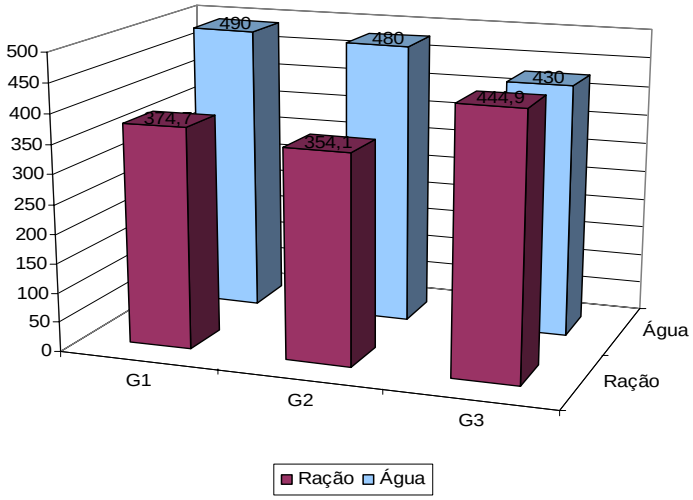

Figura 2. Quantidade de água e ração consumidos nós 14 dias de teste

Observa-se que nos primeiros quatro dias do teste, o Grupo G1 perdeu em média 2,68 g de peso corpóreo, enquanto que os outros grupos ganharam peso (0,64 g para G2 e 0,8 g para G3). Isto é estatisticamente significativo ($p<0,05$), e pode estar correlacionado com o tempo de atuação do complexo no organismo e o seu tempo de meia-vida no organismo.
Na análise histológica dos grupos notou-se: nos rins - intensa degeneração hidrópica, acompanhada de hiperemia e infiltrado inflamatório, caracterizado pela presença de polimorfonucleares, macrófagos e plasmócitos, esse último, em menor quantidade (G1), G2 apresentou as mesmas lesões, porém em menor intensidade e no G3, não foram notadas alterações; no fígado : o grupo que recebeu o complexo de rutênio foi o mais lesado, com hepatócitos com degeneração e características de célula ativada em abundância, isto é, com volume e núcleo aumentados, cromatina condensada e núcleo bilobado. Os outros dois grupos apresentaram lesões discretas; no baço: hiperplasia mais abundante em G1. Os compostos de rutênio, de acordo com a literatura são menos tóxicos que os compostos derivados da platina, justificando a toxicidade encontrada, embora maior que o esperado. No entanto essas lesões podem ser reversíveis, como ocorre nos compostos de rutênio dinucleares, tornando este composto passível de mais testes citotóxicos e anti-neoplásicos.

4. CONCLUSÃO

O extrato bruto de *P. coriacea*, nas doses testadas, demonstrou-se atóxico, contrariando as características de espécies de seu gênero. O peso dos camundongos do G1 evoluiu diferentemente aos grupos G2 e G3, mostrando que a o composto administrado influenciou de forma negativa neste parâmetro. A quantidade de ração consumida por G1 e G2 foi menor que a consumida por G3, influenciando no ganho de peso dos animais. As lesões encontradas nos grupos-teste com o composto de Rutênio corresponderam às lesões encontradas na literatura, no entanto, mais tóxicas quando comparadas ao grupo G2.

.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Instituto Nacional de Câncer [homepage na Internet]. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em 24 jul. 2006.

NASCIMENTO, C.A do. **Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antibacteriana de *Palicourea coriacea* (RUBIACEAE)**. 2005. 130f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2005.

FONTE DE FINANCIAMENTO – CNPq/PIBIC

[1] Bolsista de iniciação científica. Instituto de Ciências Biológicas - ICB - Laboratório Genética Molecular e Citogenética, nilsinr@gmail.com

[2] Instituto de Patologias Tropicais e Saúde Pública (IPTSP), ruy@iptsp.ufg.br

[3] Orientador/Instituto de Ciências Biológicas/UFG, elacerda@icb.ufg.br