

Departamento de Química Orgânica e Biológica

Diretor: Prof. Dr. Fonseca Ribeiro

## DA AÇÃO DIURÉTICA DA CINARÍNA E DE SUA OBTENÇÃO EM ESTADO CRISTALÍNO

J. F. Tabarelli Neto, Yaro Ribeiro Gandra e O. F. Ribeiro

3 figuras no texto

O uso da alcachofra (*Cynara scolymus*) na terapeutica não é recente. Pela bibliografia verifica-se que este vegetal foi estudado de vários pontos de vista: produz hipoglicemia (1 e 2) donde sua indicação aliás discutida, como alimento para os diabéticos (3 e 4); influencia o metabolismo do colesterol (5 a 7), e mostra outras propriedades farmacológicas, das quais as de maior interesse e melhor documentadas são as diurética e colagoga (5 a 11).

Estes dois tipos de ação foram confirmados não só por trabalhos de laboratório como também na clínica, passando a alcachofra a ser aconselhada em certas afecções hepáticas e renais (12 e 13).

Nos trabalhos experimentais têm sido utilizados extratos da planta ou o princípio ativo cristalizado; segundo CHABROL e colaboradores (9), esse princípio ativo se acha presente em todas as partes da planta com exceção das bractees florais que representam justamente a parte usada como alimento.

Entretanto não encontramos nenhuma descrição detalhada de técnica que permitisse obter o princípio ativo (cinarína) sob forma cristalizada e em estado de pureza.

Visando principalmente obter a substância cristalizada e documentar seu efeito farmacológico preparamos, de início, um extrato fluido, pela maceração de 300 gr. de alcachofra em pó em 1000 cm.<sup>3</sup> de álcool a 70%, por três dias consecutivos; a porção líquida, depois de aquecida para total eliminação do álcool e filtrada, forneceu-nos um líquido límpido de cor marron, dosando 22,25% de matéria seca e cristalizando em cristais claros, porém acompanhados de muita impureza.

Com este extrato, diluído ao terço em água destilada (resíduo seco 7,41%), fizemos uma prova de toxicidade em infusão lenta, registrando em traçado de acordo com o protocolo seguinte:

Cão de 12 kg., previamente anestesiado pela cloralose, depois de vagotomia bilateral, é submetido a injeção do líquido na veia femoral, gota a gota, numa velocidade aproximada de 1 cm.<sup>3</sup> por minuto, até a morte do animal. No traçado da figura 1 fizemos registrar as variações que porventura podiam ser induzidas para o lado da pres-

são arterial e da mecânica respiratoria. O método utilizado para a tomada da pressão sanguínea foi o habitual — o registro gráfico da pressão carotidiana por intermédio de um manometro de mercurio posto em comunicação por um sistema de tubos de borracha, torneiras e canulas, com uma das carotidas primitivas do animal. Para a verificação dos efeitos da ação da substância sôbre a frequência e a amplitude dos movimentos respiratórios usamos o pneumógrafo de Tournade, o qual era ligado por intermedio de um tubo de borracha à um tambor de Marey. Insuflado e regulado o ar dentro do sistema era o pneumógrafo fixado, segundo a técnica, sôbre o torax do animal cujos movimentos respiratórios faziam variar a pressão interna do sistema movimentando a haste inscritora do tambor.

#### PRESSÃO SANGUÍNEA E MOVIMENTOS RESPIRATORIOS

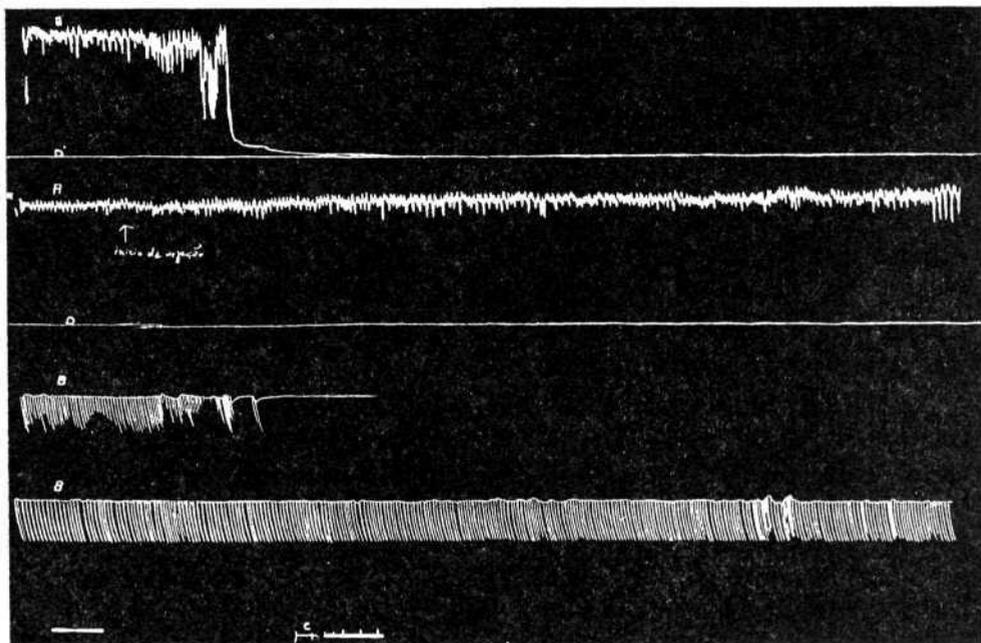


Figura 1

Cão ♂ = 12 Kg.

Anestesia pela cloralóse. Vagotomia bilateral.

A = traçado da pressão arterial, continuando em A'.

B = traçado dos movimentos respiratorios continuando em B', o traçado ascendente representa a fase expiratoria.

D e D' = linha zero.

C = tempo 1'.

Sujeito a prova, o animal veio a morrer depois de receber uma dose de 97 cm.<sup>3</sup> da solução a 1/3 do nosso extrato. Pelo traçado resultante desta experiência, pode-se verificar que mínimas foram as alterações sofridas pela pressão arterial e movimentos respiratórios, quer no ritmo, quer na amplitude, a não ser nas fases finais da intoxicação, na qual pode-se ainda notar que a parada do coração precedeu aquela da respiração. Pelo exposto, concluímos que a ação diurética do extrato poderia ser pesquisada, com a condição do mesmo ser injetado lentamente, e que tal efeito, se presente, independeria de modificações da pressão arterial.

A técnica usada foi a seguinte: anestesiado um cão de 10 quilos pela cloralóse após laparotomia na região pré-púbica, localisávamos e dissecávamos os dois uréteres; em seguida fazíamos em cada um deles e na mesma altura uma abertura em V, através da qual era introduzido e fixado um dos ramos de uma mesma canula de vidro em Y; coletávamos assim por um único tubo a urina de ambos os ureteres.

#### REOGRAFIA

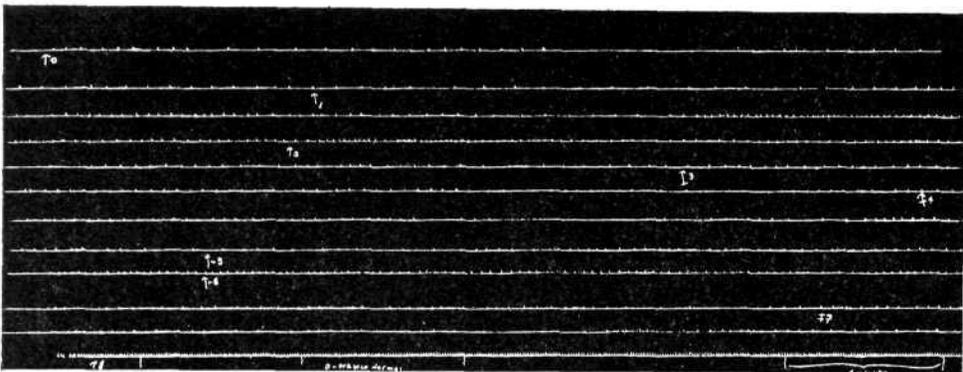


Figura 2

Cão ♂ = 10 kg.

Anestesia pela cloralóse.

Em 0 = registro do escoamento normal.

" 1 = início da injeção endovenosa, de 15 cc. da solução ao terço, em água destilada, do extrato.

" 2 = fim da injeção.

" 3 = início da injeção endovenosa, de 15 cc. de sôro fisiológico.

" 4 = fim da injeção.

" 5 = início da segunda injeção de 10 cc. da solução de prova.

" 6 = fim da injeção.

" 7 = Uma hora após ao início da experiência.

" 8 = tempo = 1".

As gotas de urina na sua queda, eram interceptadas por um tambor manipulador de Marey o qual achava-se associado por meio de um tubo de borracha a um tambor inscriptor de Marey e Chaveau. Obtendo desse modo o registro gráfico das gotas, poderíamos avaliar a ação diurética da substância.

Pelo traçado da figura 2, resultante desta experiência, verifica-se a ação diurética do nosso extrato.

Após obter um traçado do escoamento normal, injetamos na veia femoral do cão, — dissecada previamente e tendo a sua parte distal ligada — numa velocidade aproximada de 1 cm.<sup>3</sup> por minuto, 15 cm.<sup>3</sup> da solução ao terço do extrato fluido. O efeito diurético manifestou-se mais ou menos no 4.<sup>o</sup> minuto após o início da injeção, acentuou-se progressivamente e perdurou ainda por cerca de 6 minutos após o término da mesma.

A marca de n.<sup>o</sup> 3, no traçado corresponde a injeção, na mesma velocidade, de 15 cm.<sup>3</sup> de sôro fisiológico, visando verificar se o efeito anterior não ocorrera a conta do volume líquido injetado, embora não fosse isso provável. Pelo traçado pode-se notar que não houve alteração digna de registro. Na marca de n.<sup>o</sup> 5, afim de se obter uma contraprova, iniciamos a administração de 10 cm.<sup>3</sup> da solução de prova feita também lentamente; ainda neste caso notou-se a ação diurética, já verificada na primeira injeção.

Passamos a seguir às tentativas de purificação do princípio ativo e entre outras adotamos a seguinte técnica: 300 gramas de alcaçofra em pó são maceradas em 1000 cm.<sup>3</sup> de água com 3% de ácido clorídrico e concentra-se em fogo direto à metade do volume; filtra-se para retirar impurezas de aspecto resinoso que se precipitam e volta-se a concentrar até 80-100 cm.<sup>3</sup>; filtra-se de novo, precipita-se a cinarina pela adição de 250 cm.<sup>3</sup> de álcool a 96°, na geladeira, decanta-se e lava-se os cristais com mais 150 cm.<sup>3</sup> de álcool em 3 porções; seca-se, redissolvem-se os cristais em 50 cm.<sup>3</sup> de água destilada, descora-se pela adição de carvão animal e o líquido incolor é deixado cristalizar. Os cristais brancos de cinarina são bastante solúveis em água, não reduzem o permanganato nem o Fehling, são óticamente inativos e não se precipitam de suas soluções pelos vários cations. O rendimento equivale a 2-2.5% sobre o peso do vegetal sêco. A análise desses cristais revela as seguintes características:

Humidade . . . . .	6,4 %
Materia orgânica . . . . .	2,0 %
SO <sub>4</sub> — . . . . .	1,4 %
Cl— . . . . .	43,1 %

NO <sub>3</sub> -	. . . . .	0,0 %
K+	. . . . .	46,8 %
Na+	. . . . .	3,1 %

Com essa cinarína cristalisada repetimos a prova da diurése. Seguimos para tal, a mesma técnica descrita para a prova do extrato. Usamos aqui um cão, com o peso de 8 kg.

Inscrito um traçado normal, figura n.º 3, injetamos na veia femural do cão, 0,1 gr. de cinarína, em solução a 3,5%.

REOGRAFIA

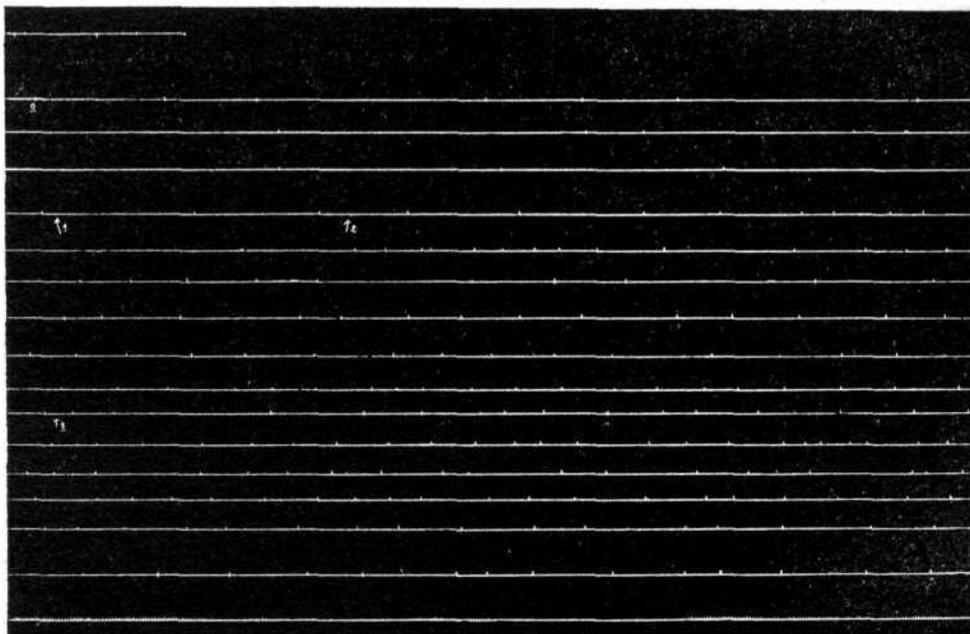


Figura 3

Cão ♂ = 8 kg.

Anestesia pela cloralóse.

Em 0 = registro do escoamento normal.

" 1 = início da injeção endovenosa de 0,1 gr. de cinarína em solução a 3,5%.

" 2 = fim da injeção.

" 3 = início da injeção intramuscular de 0,3 gr. de cinarína em solução a 3,5%.

Tempo = 1".

Verificou-se aqui também o efeito diurético, o qual perdurou por um espaço de tempo superior a 20 minutos.

A seguir, quando o número de gotas de urina se aproximava do normal, fizemos uma segunda injeção da substância, na dose de 0,3 gr., agora porém, pela via intra-muscular. Nova ação diurética se evidenciou, com uma duração maior do efeito, como era de se esperar, verificando-se assim o mesmo tipo de ação no uso das vias endovenosa ou intramuscular para a administração da droga.

#### RESUMO

Os A.A. apresentam uma técnica simples para a extração e cristalização do princípio ativo da alcachofra; o rendimento varia entre 2 e 2,5% sobre o peso da planta seca. Sob a forma de cinarina cristalizada e pura, o princípio ativo mantém suas propriedades farmacológicas; o efeito diurético é demonstrado pela inscrição, em gráfico, da urina interceptada nos uréteres, usando o cão como animal de experiência.

#### Abstract

*The authors present a simple technique for the extraction and crystallization of the active principle of the artichoke (Cynara scolymus). The percentage varies between 2 and 2,5%, on the weight of the dried plant. On the form of crystallised and pure cynarine, the active principle keeps its pharmacological properties. The diuretic effect is demonstrated by inscription in graphics, intercepting the urine in the ureters, the dog being the experiment animal.*

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 — RISI, A. — 1933 — Prime ricerche biologiche sull'azione ipoglicemizzante dell' -di "Cynara scolimus". *Rass. ter. Pat. Clin.* 5: 297-8.
- 2 — RISI, A. — 1939 — Hypogluceic action of a oxidase extract of "Cynara scolymus". "in" *Chemical Abstracts* 33: 54969.
- 3 — WESCOTT, L. E. — WISE, E. C. — 1929 — Failure of a diabetic patient to utilize dried artichoke powder. *Arch. Internal. Med.* 44: 362-7.
- 4 — STEIN, H. B. — LONGWELL, B. B. — LEWIS, R. C. — 1931 — The rôle of artichokes in the diet of the diabetic patient. *Arch. Internal. Med.* 48: 313-24.
- 5 — ROSA, G. E. — 1938 — Estudio farmacodinamico sobre el principio activo cristalizado del "Cynara scolymus" (alcachofra) y sus aplicaciones en terapéutica hepatorenal. *Semana Med., Buenos Aires*, 55 (22): 1249-54.
- 6 — TIXIER, L. — 1939 — Les actions physiologiques et thérapeutiques de "Cynara scolymus" (artichaut). *Presse Med.* 47: 880-83.
- 7 — OKAMOTO, M. — 1941 — The effect of artichoke "Cynara scolymus" on liver and kidney function. I. The effect of an artichoke decoction on the so called catarrhal icterus. "In" *Chemical Abstracts* 35: 3323.

- 8 — RAVINA, A. — 1934 — L'action thérapeutique de la feuille d'artichaut et de son principe cristallisée. *Presse Med.* 65: 1299.
- 9 — CHABROL, E. — CHARONNAT, R. — MAXIMIM, M. — WAITZ, R. — 1931 — Action cholérétique du "Cynara scolymus". *Compt. rend. soc. biol.* 108: 1020-22.
- 10 — PICARD, R. — 1936 — Étude expérimentale et clinique d'un principe active cristallisée du "Cynara scolymus". *Presse med.* 44: 1282.
- 11 — LOEPER — LEMAIRE — DANY — 1932 — La méthode stalagmométrique dans l'étude de certains cholérétiques. *Progrès Medical* (34): 1450-55.
- 12 — SÈZE, D. — 1934 — La feuille d'artichaut (Cynara scolymus) en thérapeutique. *Progrès Medical* (48): 1919-24.
- 13 — TIXIER, L. — 1935 — L'emploi du "Cynara" en médecine infantile (son heureuse influence sur la stimulation des fonctions hépato-renais). *Rev. Med. Française*, 401-7.