

## AÇÃO DA HIDROXOCOBALAMINA NA INTOXICAÇÃO AGUDA DO COELHO PELO HOLOCALIX BALANSAE, MICH.

José Alves SOUZA \*  
Euclides O. MARTINS \*\*  
Luiz ZEZZA NETO \*\*\*

RFMVA-11

SOUZA, J. A. et al. — Ação da hidroxocobalamina na intoxicação aguda do coelho pelo holocalix balansae, Mich.. Rev. Fac. Med. vet. Zootec. Univ. S. Paulo, 9:159-64, 1972.

**RESUMO** — Os autores provocaram a intoxicação experimental em 15 coelhos pelo extrato aquoso do *Holocalix balansae*, Mich., através da administração endovenosa (veia marginal da orelha). Os animais foram distribuídos em 3 grupos, constituídos por 5 animais cada um. O Grupo A considerado testemunho, não recebeu nenhuma proteção de hidroxocobalamina. O grupo B, recebeu 10 mg/Kg de hidroxocobalamina endovenosamente, 5 minutos após a injeção endovenosa do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich. (3,0 g/Kg). Finalmente, o grupo C recebeu previamente hidroxocobalamina (10 mg/Kg) endovenosamente, 5 minutos antes da administração endovenosa do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich. (3,0 g/Kg). O extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich. foi preparado de conformidade com a orientação imprimida por SOUZA (1967). A presença de cianeto nas amostras foi confirmada através da determinação qualitativa de FEIGL (1954).

Constataram morte de todos os animais do grupo A, 10 minutos após a injeção do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich., precedida por acentuadas alterações da frequência respiratória. Não foi constatada nenhuma morte entre os animais pertencentes aos grupos B e C. Alterações da frequência respiratória foram observadas entre os animais do grupo B, nos 5 minutos que precederam às injeções endovenosas de hidroxocobalamina e após as injeções de extrato

aquoso de *Holocalix balansae*, Mich. Os animais do grupo C não registraram quaisquer alterações em seu comportamento viado.

Finalmente, concluem ser a hidroxocobalamina a substância ideal na profilaxia e tratamento das intoxicações cianídricas pelo *Holocalix balansae*, Mich., extensiva as demais plantas cianogenéticas.

**UNITERMOS:** Hidroxocobalamina \*; Intoxicação \*; *Holocalix balansae* \*; Coelho \*.

### INTRODUÇÃO

A leguminosa *Holocalix balansae*, Mich., vulgarmente conhecida como "alecrim das matas", "alecrim dos campos", "alecrim de Campinas" LUCAS<sup>7</sup> (1941) e ROCHA & SILVA<sup>9</sup> (1940), planta palatável, altamente tóxico, possui larga distribuição geográfica no Brasil, Argentina e Paraguai BURKART<sup>1</sup> (1952). Segundo ROCHA & SILVA<sup>9</sup> (1940), é o agente etiológico da chamada "peste das queimadas" que vitima bovinos criados em zonas de derrubadas. No estudo da toxicodinâmica desta planta, considera-se até o momento, pelo menos dois agentes etiológicos: o cianeto<sup>9</sup> de ação rápida e fulminante e o pinitol<sup>11</sup>, de ação mais lenta, provocando alterações hepáticas, capazes de responder pelo aparecimento do fenômeno da fotossensibilização em bovinos que acom-

\* Prof. Assistente, Conselho Nacional de Pesquisas.

\*\* Prof. Catedrático.

Departamento de Patologia e Clínica Médicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP.

\*\*\* Prof. Titular . Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

panha o quadro clínico da intoxicação pelo *Holocalix balansae*, Mich.

A fitotoxicologia apresenta-se de importância econômica relevante, pois é grande o número de plantas tóxicas que se desenvolvem de permeio às pastagens naturais. Algumas dessas plantas apresentam o máximo de sua toxicidade no período de floração<sup>8</sup>, enquanto outras atingem níveis maiores no período correspondente ao aparecimento de novos brotos<sup>9</sup>. Deve-se destacar o fato que em ambos os casos, há uma coincidência do ciclo vegetativo da planta, com o período de sua máxima toxicidade e com a escassez de gramíneas nos campos naturais, onde os animais normalmente obtêm sua fonte principal de alimentos.

Como planta cianogenética, a intoxicação aguda pelo *Holocalix balansae*, Mich., implica em pronto atendimento aos animais acometidos por esta intoxicação.

A hidroxocobalamina tem sido estudada no tratamento da intoxicação pelo cianeto<sup>3, 10</sup>. No presente trabalho procuramos avaliar em coelhos, o comportamento da hidroxocobalamina na intoxicação experimental aguda pelo *Holocalix balansae*, Mich.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich., foi obtido segundo método utilizado por SOUZA<sup>11</sup> (1967). A presença de cianeto nas amostras injetadas nos animais em experiência, foi confirmada através do teste qualitativo de FEIGL<sup>4</sup> (1954). Para administração aos animais submetidos à experimentação, o extrato vegetal foi velculado em solução fisiológica e injetado através da veia marginal da orelha. Empregou-se a solução de hidroxocobalamina de procedência comercial denominada "Droxofor".

Utilizaram-se 15 coelhos adultos, de ambos os sexos, raça Gigante de Flanders, em boas condições de saúde. Os animais foram distribuídos ao acaso em grupos, denominados respectivamente A, B e C. Cada grupo representado por 5 animais. A posologia, via de administração e seqüência da experiên-

cia, consta na tabela I. Todos os animais foram observados por período de tempo de 30 minutos após a administração do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich., por via venosa.

#### RESULTADOS

GRUPO A — Todos os animais deste grupo experimental, morreram no final de 10 minutos após as injeções endovenosas do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich., na dose de 3,0 g/Kg. Em todos os animais a morte foi precedida por nítidas alterações da freqüência respiratória.

GRUPO B — A hidroxocobalamina na dose de 10 mg/Kg, injetada na veia marginal da orelha 5 minutos após a administração venosa do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich., permitiu a sobrevivência de todos os animais integrantes deste grupo experimental. Constatou-se em todos os animais deste grupo, evidentes alterações da freqüência respiratória, restabelecida ao normal, em média, 2,5 minutos após a injeção da Hidroxocobalamina em altas doses (10 mg/Kg).

GRUPO C — A hidroxocobalamina (10 mg/Kg) administrada endovenosamente 5 minutos antes da injeção, na veia marginal da orelha, do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich., na dose de 3,0 g/Kg, impediu o aparecimento de alterações da freqüência respiratória, tabelas I e II.

Durante o período experimental, não se observou qualquer alteração respiratória digna de registro. Igualmente, não foi registrada nenhuma morte entre os animais pertencentes a este grupo de estudo experimental.

Os resultados alcançados por esta experimentação, envolvendo os 3 grupos animais de estudo, estão condensados na tabela II.

#### DISCUSSÃO

A hidroxocobalamina é um princípio vitamínico B<sub>12</sub> natural, designado como vitamina B<sub>21</sub> b. É obtida pela exposição da vi-

TABELA I

Administração do extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich. e de Hidroxocobalamina por via endovenosa em coelhos.

1.ª Administração	Grupos de animais		
	A	B	C
Droga	Extrato da planta	Extrato da planta	Hidroxocobalamina
Dose	3,0 g/Kg	3,0 g/Kg	10 mg/Kg
Intervalo de tempo	5 minutos	5 minutos	5 minutos
2.ª administração			
Droga	—	Hidroxocobalamina	Extrato da planta
Dose	—	10 mg/Kg	

TABELA II

Resultado alcançado durante o período de observação de 10 minutos em 15 coelhos, experimentalmente intoxicados em extrato aquoso de *Holocalix balansae*, Mich. (3,0 g/Kg) e relacionados com o não tratamento, o tratamento posterior e tratamento prévio a intoxicação com hidroxocobalamina (10 mg/Kg). Os valores numéricos expressam a quantidade de animais.

Grupo	Alterações na frequência respiratória	Mortalidade	Recuperação
A	5	5	0
B	5*	0	5
C	0	0	5

\* Somente durante os 5 minutos que precederam a administração de Hidroxocobalamina.

tamina B<sub>12</sub> à luz. Mais estável do que a cianocobalamina ou vitamina B<sub>21a</sub>, difere desta pela substituição do grupamento cianeto (CN-), ligado ao átomo central de cobalto, por um grupamento hidroxila (OH-) o que confere-lhe uma certa basicidade. A hidroxocobalamina é dotada de vários efeitos biológicos: antitóxicos (eliminação do íon cianeto), hemopoiéticos, proteoanabólicos, hepatoprotetores e neurotrópicos.

DELGA<sup>2</sup> (1966), admite a capacidade da hidroxocobalamina interferir no metabolismo do ácido cianídrico, graças à sua propriedade de combinar-se com o íon cianeto, formando a cianocobalamina.

KILLANDER & SCHILLING<sup>3</sup> (1961), demonstraram que a hidroxocobalamina é eliminada lentamente pelos rins, após injeção única. A cianocobalamina desaparece da cir-

culação após 24 horas de sua administração, enquanto que a hidroxocobalamina é eliminada por mais de 100 horas. Esta propriedade confere-lhe condição terapêutica de eleição no tratamento e profilaxia da intoxicação cianídrica.

DELGA et al.<sup>3</sup> (1961), colocam em evidência a participação da hidroxocobalamina na intoxicação cianídrica experimental. Classicamente os antídotos preconizados para intoxicação cianídrica podem ser classificados em três grupos: substâncias possuidoras de grupamento carbonila; derivados sulfurados e alguns derivados metálicos. No primeiro grupo destas substâncias, situam-se os açúcares e a dioxiketona. A atividade antídota destas substâncias é atribuída à capacidade formadora de cianidrinhas. Estas substâncias desempenham ação preventiva antitóxica de importância, porém, ressentem-se de qualquer ação curativa. No segundo grupo, incluem-se as substâncias doadoras de enxofre, das quais podemos destacar: enxofre coloidal, hipossulfitos, tetracionatos, glutatión reduzido, etc. Tem-se como certo que a atividade destas substâncias é devida a intervenção da rodanase que transforma o cianeto em sulfocianetos, não tóxicos.

Finalmente, no terceiro grupo, destacam-se os derivados metálicos capazes de fixarem o íon cianeto à metahemoglobina formada. Entre estas substâncias situa-se o azul de metileno, nitritos e para-amino-propiofenona.

Efeitos secundários desenvolvidos pelos agentes oxidantes da molécula hemoglobínica, têm sido referidos como inconvenientes destas substâncias.

Analisando-se os resultados alcançados por este experimento e, comparando-o aos trabalhos desenvolvidos por DELGA et al.<sup>3</sup> (1961) e SCHEFFER et al.<sup>10</sup> (1970), podemos concluir ser a hidroxocobalamina a substância de escolha na profilaxia e tratamento da intoxicação cianídrica pelo *Holocalix balansae*, Mich. e, certamente, por outras plantas cianogênicas.

SOUZA, J. A. — *The action of Hidroxocobalamina in acute Holocalix balansae, Mich. poisoning in rabbits. Rev. Fac. Med. vet. Zootec. Univ. S. Paulo*, 9:159-64, 1972.

**SUMMARY** — *The authors poisoned experimentally 15 rabbits by an intravenous administration of an aqueous extract of Holocalix balansae, Mich..*

*The animals were distributed in 3 groups, each one composed by 5 animals. Group A was considered as control, and did not receive any protection by hidroxocobalamin. Group B received 10 mg/Kg of hidroxocobalamin intravenously, 5 minutes after as intravenous injection of an aqueous extract of Holocalix balansae, Mich. (3,0 g/Kg). Finally, group C received an intravenous dose of hidroxocobalamin (10 mg/Kg) 5 minutes before the intravenous administration of the aqueous extract of Holocalix balansae, Mich. (3,0 g/Kg).*

*The vegetal extract was prepared accordingly with the procedure of SOUZA<sup>11</sup> (1967). The presence of cyanide was confirmed by the qualitative determination of FEIGL<sup>4</sup> (1954).*

*All animals of group A died 10 minutes after the injection of the aqueous extract preceded by marked respiratory alterations. No death was observed among the animals of groups B and C. Alterations of the respiratory frequency were observed in the animals of group B, during the 5 minutes before the administration of hidroxocobalamin. No alterations were observed in the animals of group C.*

*Finally, the authors concluded that the hidroxocobalamin is an ideal substance for the prophylaxis and treatment of cyanidric poisoning by *Holocalix balansae*, Mich. or any other cyanogenetic plant.*

**UNITERMS:** *Hidroxocobalamin\*; Holocalix balansae\*; Rabbits\*; Poisoning\*.*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BURKART, A. — *Las leguminosas argentinas silvestres y cultivadas*. Buenos Aires, ACME Agency, 1952. p. 188.

---

SOUZA, J. A. et al. — Ação da hidroxocobalamina na intoxicação aguda do coelho pelo *holocalix balansae*, Mich. *Rev. Fac. Med. vet. Zootec. Univ. S. Paulo*, 9:159-164, 9:159-64, 1972.

---

2. DELGA, J. — Hydroxocobalamine et syndromes douloureux. Intérêt des posologies massives. *Méd. int.* 10(1):575-8, 1966.
3. DELGA, M. M. J. et al. — Recherche sur le traitement de l'intoxication cyanhydrique par l'hydroxocobalamine. *Ann. pharm. franç.* 19:740-52, 1961.
4. FEIGL, F. *Spot tests*. Amsterdam, Elsevier, 1954.
5. FERNANDES, N. S. & MACRUZ, R. — Toxicidade da mescagnia pubiflora Juss. *Arq. Inst. Biol.* (S. Paulo), 31:1-4, 1964.
6. KILLANDER, A. & SCHILLING, R. F. — Studies on hydroxocobalamin: excretion and retention of massive doses in control subjects. *J. Lab. clin. Méd.*, 57:553-61, 1961.
7. LUCAS, V. — O alecrim de Campinas. *Rev. Flora med.* (Rio de J.), 196:70-9, 1941.
8. MOREIRA, E. A. — Sobre a presença de alcalóides em *Bacharis coridifolia*. DC. Separação por cromatografia em camada delgada. *Trib. farm.* (Curitiba), 26:5, 1966.
9. ROCHA E SILVA, M. — Fotossensibilização em bovinos. A peste das queimadas, doença causada pelo *Holocalix glaziovillii*, Taub. *Arq. Inst. Biol.* (S. Paulo), 11:461-88, 1940.
10. SCHEFFER, J. G. et al. — Efeitos farmacológicos da hidroxocobalamina. *Hospital* (Rio de Janeiro), 78(2):301-7, 1970.
11. SOUZA, J. A. — Propriedades farmacodinâmicas e toxicológicas de extratos totais e de uma fração quimicamente pura de *holocalix balansae*, Mich. Botucatu, 1967. [Tese — Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu].

Recebido para publicação em 31-8-72

Aprovado para publicação em 19-10-72