

# EFFEITOS DO CHLOROGENATO DE POTASSIO E CHLOROGENATO DE POTASSIO E CAFEINA SOBRE O CORAÇÃO DO SAPO, *BUFO MARINUS*

POR

J. R. VALLE

## Introdução

A Pharmacodynamica dos constituintes do café, exclusive a cafeina, apenas está esboçada e poucos são ainda os trabalhos relativos ao acido chlorogenico, obtido em 1849 por Payen, de alto teor no infuso e condicionante, segundo alguns, do gosto forte da bebida.

O acido chlorogenico,  $C_{16}H_{18}O_9 + 1/2 H_2O$ , de peso molecular 363, existe livre e combinado no café, sob a forma de um sal de potassio e de um complexo instavel com a cafeina.

Os solutos destes saes em liquido de Ringer ou de Clark, em pH 7.4, da preparação fornecida pela Secção de Chimica do Instituto, têm cor verde-clara, que passa, no fim de algumas horas, para o verde-escuro e, depois, para o castanho. Esta mudança depende do desdobramento do acido chlorogenico em acidos cafeico e quinico e coincide com baixa pequena da alcalinidade do liquido physiologico empregado.

Lendrich (1) affirma serem menos toxicos os productos de desdobramento do acido chlorogenico e, por isso, preconiza o emprego do "Café-Idéa" (Idee Kaffee"), isento de chlorogenatos. Sómente este dado traduz a importancia pratica do estudo pharmacodynamico dos acidos chlorogenico, quinico e cafeico.

Neste trabalho, cuidaremos do primeiro, sob as duas formas de chlorogenato de potassio e de chlorogenato de potassio e cafeina. Entretanto, como ha decomposição destes saes em meio alcalino no fim de algum tempo, verificamos tambem os effeitos de solutos antigos como introducção para o estudo posterior do quinato e do cafeato de potassio.

Segundo as experiencias de Seel (2), é a seguinte a ordem de toxicidade decrescente das substancias referidas: acido quinico, acido cafeico, acido chlorogenico, acido chlorogenico-cafeina e, finalmente, cafeina. Conforme Kochmann (3), não são toxicas as doses *per os* de 1 g. de acido chlorogenico por kg. de coelho e de 70-85 mgs. por 20 gs. de rato.

Estudando os effeitos do acido chlorogenico, do chlorogenato de potassio e do complexo, injectados pela via intravenosa em pombos, cães e coelhos, verificámos a pequena toxicidade destas substancias.

Nenhum effeito foi observado nas doses de 20 mgs. do complexo por kg. de pombo, de 30 mgs. por kg. de coelho e de 50 mgs. por kg. de cão. Em uma cadella de 20 kgs. de peso injectámos, na saphena, 800 mgs. do complexo e, pouco depois, 370 mgs. de acido chlorogenico, tendo apenas observado pequena baixa da pressão arterial.

#### Technica

A acção do chlorogenato de potassio e do complexo chlorogenato de potassio e cafeina foi estudada sobre o coração "in situ" e insulado do sapo, *Bufo marinus*:

- Cardiographia do sapo, coração "in situ", effeitos da injecção intravenosa (veia abdominal anterior).
- Cardiographia do sapo, coração insulado, methodo de perfusão.

No primeiro caso, o coração era exposto e preso pela ponta a uma alavanca myographica leve, typo Harvard; introducção de uma canula na veia abdominal anterior, para facilitar as injecções feitas lentamente e no volume maximo de 0,5cc..

No segundo caso, o coração insulado era suspenso por uma canula introduzida na veia cava e ligada por um tubo de vidro em Y e dois tubos de borracha a dois vasos de Mariotte de pressão constante. Um dos vasos continha o soluto physiologico de Clark (pH 7.4) e o outro, o soluto a estudar, feito em

liquido de Clark e ajustada a concentração hydrogenio-ionica = pH. 7.4 (metodo colorimetrico). O liquido de perfusão deixava o orgão através das aortas seccionadas.

1) Chlorogenato de potassio. Os solutos foram obtidos a partir de um soluto "stock" a 1% (ião chlorogenato), derivado do complexo pela extracção da cafeina com chloroformio. O soluto "stock", contendo de 0,001 a 0,01% de 1-3-7 trimethyl, 2-6 dioxypurina, de pH 5.0 conservado em geladeira, permitia o facil emprego do sal, dada a sua difficult obtenção em substancia e a sua instabilidade em solutos alcalinos.

2) Complexo: chlorogenato de potassio e cafeina. Os solutos foram obtidos, partindo-se da substancia que é um pó amargo, não deliquescente e ligeiramente esverdeado.

Sabido que o peso molecular do complexo é 586 e 392 o do chlorogenato de potassio, para a mesma concentração de 1% em ião chlorogenico 1.110 mgs. de chlorogenato de potassio correspondem a 1.660 mgs. do complexo.

O seguinte quadro mostra as modificações de cor e do pH de solutos recentes e antigos do chlorogenato de potassio e do complexo a 2%, calculadas em ião chlorogenato, feitas em liquido physiologico de Clark, com a concentração H-ionica ajustada e deixadas á temperatura do laboratorio:

Solutos a 2% (ião chlorogenato) em Clark	Chlorogenato de potassio		Chlorogenato de potassio cafeina	
	Coloração	pH	Coloração	pH
Soluto recente .....	Verde .....	7.5	Esverdeada .....	7.5
» após 24 hs. .	Verde escuro ...	7.6	Verde .....	7.5
» » 3 dias .	Castanho .....	7.4	Castanho .....	7.5
» » 6 » .	Cor de charuto .	7.3	Cor de charuto .	7.4

## Resultados

Os effeitos do chlorogenato de potassio e do chlorogenato de potassio e cafeina são comparaveis qualitativamente: em pequena concentração reduzem a amplitude systolica, e, em concentração maior, provocam disturbios da condução, como bloqueio auriculo-ventricular, extra-systoles e parada diastolica do coração. Estes phenomenos são obtidos mais facilmente no coração insulado e independem da atropinização previa. O quadro e os graphicos annexos objectivam os resultados experimentaes. A acção cardio-depressora do chlorogenato de potassio e do complexo é pouco pronunciada, mesmo na diluição de 0.5 %, quando as substancias são injectadas na veia abdominal anterior.

Os effeitos do chlorogenato de potassio e do complexo a 0.5 % sobre o coração insulado são discretos (Graphicos 1 e 2). Nas concentrações 1 e 2 por mil, a reducção da amplitude systolica, provocada pelas duas substancias, é bem nitida, tanto no coração normal, quanto no atropinizado. Os graphicos 3 e 4, 5 e 6 mostram ainda que, na mesma concentração calculada em chlorogenato, o complexo agiu de maneira menos pronunciada do que o chlorogenato de potassio. Tambem Seel, em 1935, assignalou a desintoxicação do acido chlorogenico pela cafeina, facto este expressamente referido pelo mesmo auctor num parecer sobre o "Idee-Kaffee".

A acção cardio-depressora do chlorogenato de potassio é bem evidente na concentração de 3°/oo (Graphic 7) e já o soluto a 1°/oo provoca disturbios da condução (Graphic 8). De um modo geral, pudemos verificar ainda que os productos antigos, mormente de chlorogenato de potassio, contendo os productos de desdobramento do acido chlorogenico, eram mais toxicos para o coração insulado do sapo do que os solutos recentes. Assim, a passagem pelo coração, durante 75 segundos, do soluto recente de chlorogenato de potassio a 3% provocou reducção de 70 % da amplitude systolica e parada diastolica de 60 segundos; o soluto antigo reduziu de 80 % a amplitude systolica e determinou uma parada diastolica de 20 minutos.

Um estudo comparativo entre os effeitos do chlorogenato, do cafeato e do quinato de potassio será feito, entretanto, posteriormente.

A) Chlorogenato de potassio (Soluto ião chlorogenato)	Tempo de passagem do soluto	Effeitos
Sol. 0.5 ‰ (soluto recente) ...	55 segundos	Nenhum effeito apreciavel.
Sol. 0.5 ‰ ( > de 2 dias) .	50 >	Reducção de 35 % da amplitude systolica.
Sol. 1 ‰ ( > recente) ...	90 >	> > 30 %, com disturbios da condução.
Sol. 2 ‰ ( > ) ...	45 >	> > 60 %, > bloqueio e parada diastolica de 8''
Sol. 2 ‰ ( > de vespera)	80 >	> > 40 %, > disturbios da condução.
Sol. 3 ‰ ( > recente) ...	45 >	> > 70 %, > > > >
Sol. 3 ‰ ( > ) ...	75 >	> > 70 %, > parada diastolica de 60''.
Sol. 3 ‰ ( > de vespera)	30 >	> > 80 %, > > > > 20' e disturbios da condução.
B) Chlorogenato de potassio-cafféina		
a) Peso do complexo:		
Sol. 0.2 ‰ (soluto recente) ...	170 >	Nenhum effeito apreciavel.
Sol. 0.2 ‰ ( > de vespera)	220 >	> > >
Sol. 1 ‰ ( > recente) ...	250 >	Reducção de 10 % da amplitude systolica.
Sol. 1 ‰ ( > de vespera)	240 >	Disturbios da condução, extrasystoles rythmadas; não houve reducção apreciavel da amplitude das contrações.
b) Peso ião chlorogenato:		
Sol. 0.5 ‰ (soluto recente) ...	105 >	Reducção de 15 % da amplitude systolica.
Sol. 0.5 ‰ ( > de vespera)	80 >	> > 10 % > > >
Sol. 1 ‰ ( > recente) ...	90 >	> > 50 % > > >
Sol. 2 ‰ ( > ) ...	50 >	> > 65 % > > >
Sol. 2 ‰ ( > ) ...	60 >	> > 20 % > > > > e disturbios.
Sol. 3 ‰ ( > ) ...	55 >	> > 60 % > > > > > >
		da condução, com parada diastolica de 20''.

