

POTENCIAÇÃO DA AÇÃO VERMICIDA DO HEXYLRESORCINOL POR DETERGENTES.

EXPERIÊNCIAS *IN VITRO* COM ASCARIS DE PORCO

POR F. W. EICHBAUM (*)

(Do Laboratório de Bacteriologia do Instituto Butantan, São Paulo, Brasil)

O efeito vermicida do Hexylresorcinol (Hr) é ativado em presença de detergentes aniônicos. Rogers, examinando a ação antihelmíntica do Hexylresorcinol contra o *Nippostrongylus muris*, verificou um nítido efeito potenciador do oleato e laurato de sódio; a última substância era mais ativa que a primeira num pH de 6.5, fato este que o autor relaciona à maior atividade superficial do laurato. O efeito ativante dos detergentes sobre o Hr. depende de uma concentração ótima dos sabões, sendo que pequenas doses (0.01 — 0.02%, do oleato) reforçam a atividade do Hr., doses médias (0.2-1%) inibem a sua ação e as doses acima de 1% têm já por si só um efeito vermicida. Estas observações estão de acordo com os achados anteriores de Trim e colaboradores que verificaram que doses baixas de oleato elevaram o grau de passagem do Hr. através da cutícula do *Ascaris lumbricoides*, enquanto que concentrações altas reduzem a permeabilidade. Estes trabalhos mostraram ainda "que o grau da penetração do Hr. está intimamente relacionado à atividade interfacial da mistura sabão - Hr. A tensão mínima da mistura Hr. - sabão é nitidamente abaixo da tensão dos seus dois componentes, o que indica a formação de um complexo na interface".

O presente trabalho trata de experiências *in vitro* sobre a ação ascaricida do Hr. em combinação com um maior número de detergentes. Incluímos entre estes também vários derivados do óleo de cajú, cujo alto valor detergente e efeito vermicida foi demonstrado nas recentes publicações de Eichbaum, Leão e Eichbaum. Uma outra parte do trabalho visava estudar o efeito de cálcio sobre o efeito ativante dos sabões. A presença deste ion no intestino conduz à formação de sabões de cálcio pouco solúveis, o que modifica nitidamente o poder ativante

(*) Estagiário.

Recebido para publicação em 10-7-47.

dos detergentes, como conseguimos demonstrar também em nossas experiências *in vitro*.

A técnica das nossas experiências *in vitro* permite uma dosagem mais variada e exata dos vários reativos, obtendo-se os resultados de numerosas experiências num tempo relativamente curto; a deficiência destes testes reside principalmente no fato que não se leva em conta a complexidade dos fatores inibidores (muco, bile) ou favorecedores que podem interferir com a ação no intestino. Os resultados obtidos *in vitro* permitem, porisso, concluir só com reserva sobre o provável efeito *in vivo*.

MATERIAL E MÉTODOS

Como material de experiência serviram áscaris de porco (*Ascaris lumbricoides* var. *suis*). Os vermes foram recolhidos dos intestinos de porcos recém-mortos e eram reunidos imediatamente numa garrafa termos; levados uma hora após ao laboratório, os vermes eram lavados em salina fisiológica a 37° e distribuídos em béqueres de 250 cm³. Estes foram colocados em estufa a 37°, onde permaneceram durante 3, no máximo 4 dias, com mudança diária da solução de salina.

TABELA I

Influência do tempo de conservação sobre a sensibilidade dos vermes ao Hexylresorcinol (*)

Tempo de conservação dos vermes	Quantidade de Hexylresorcinol por 100 cm ³ de sol. de Tyrode							
	50 mg		25 mg		12.5 mg		5.0 mg	
	I	+	I	+	I	+	I	+
24 horas	19'	41'	27'	55'	84'	20 h	20 h	20 h
48 horas	26'	41'	37'	48'	73'	20 h	20 h	20 h
72 horas	18'	49'	29'	71'	74'	20 h	20 h	20 h
96 horas	16'	45'	28'	73'	88'	20 h	20 h	20 h
Média	20'	44'	30'	62'	80'	20 h	20 h	20 h

(*) — Os algarismos desta Tabela representam o valor médio de 4 diferentes séries de experiências realizadas (Sobre a técnica exata destas experiências cf. abaixo.)

I — imobilidade espontânea

— morte

Nestas condições os vermes conservam uma boa motilidade espontânea por 72-96 horas; também a sua sensibilidade ao Hexylresorcinol fica praticamente inalterada durante todo este tempo (cf. Tab. I).

Nos testes da vermicidia *in vitro* comparava-se a atividade do Hr. em várias concentrações, 1.) com o poder vermicidia dos detergentes 2.) com a atividade de várias combinações de Hexylresorcinol + detergente.

Foram testadas as seguintes substâncias: (*)

1. Hexylresorcinol	sol. alcoólica a 5 %
2. Anacardato de sódio	sol. aquosa a 5 %
3. Fração anácida do óleo de cajú (**) ...	tintura alcoólica a 10%
4. Anacardol	tintura alcoólica a 10%
5. Óleo de Cajú (***)	tintura alcoólica a 10%
6. Tetrahydro-anacardato de sódio	sol. aquosa a 5%
7. Ricinoleato de sódio	sol. aquosa a 5 %
8. Oleato de sódio	sol. aquosa a 5 %
9. Linoleato de sódio	sol. aquosa a 1 e 2.5%
10. Stearato de sódio	sol. aquosa a 1%
11. Palmitato de sódio	sol. aquosa a 1%

No teste da vermicidia, 4 exemplares de áscaris de tamanho aproximadamente igual foram colocados em 100 cm³ de água fisiológica a 0.85% e solução de Tyrode, respectivamente. Os líquidos eram contidos em béqueres de 250 cm³ de volume, mergulhados num banho maria com temperatura constante a 37 (Foto 1).

(*) A quantidade, em cm³, de cada droga usada nestes testes, correspondeu ao seu teor absoluto em mg: assim usaram-se de uma

$$\left. \begin{array}{l} \text{solução a 1\% ... 5 cm}^3 \\ \text{solução a 5\% ... 1 cm}^3 \\ \text{solução a 10\% ... 0.5 cm}^3 \end{array} \right\} = 50 \text{ mg}$$

(**) Chamamos de "fração anácida" aquela parte do óleo de cajú que fica sobrando depois da precipitação do ácido anacárdico pelo hidróxido de chumbo. A fração anácida contém como componentes principais cardol e anacardol.

(***) Oleo de casca de cajú (cashew nutshell liquid).

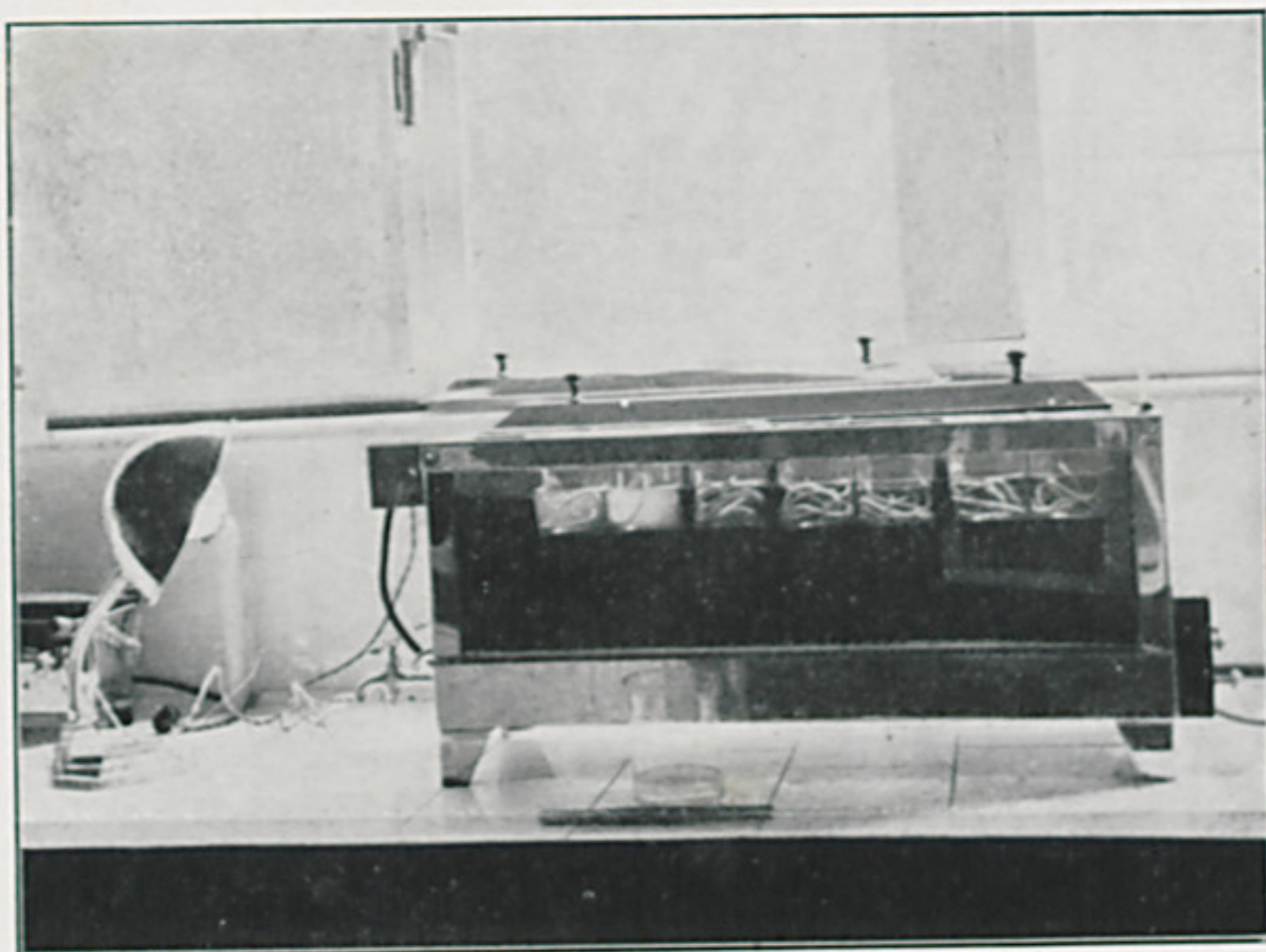


Foto 1

Banho maria com parede anterior de vidro, permitindo a observação dos vermes durante a incubação.

Após alguns minutos de permanência a 37 graus, juntavam-se aos diversos béqueres as drogas em teste.

A solução de Tyrode, como meio de suspensão foi escolhido na segunda parte de nossas experiências por causa de sua maior semelhança aos líquidos do organismo e para estudar, em particular, a influência do Ca sobre a suposta ação ativante dos detergentes.

Para avaliar a ação vermicida de diferentes substâncias e combinações foram escolhidos os seguintes critérios:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1. fim dos movimentos espontâneos = 1 | } de todos os 4 vermes contidos num vidro |
| 2. imobilidade total (morte) = + | |

Foram considerados "mortos" aqueles vermes que depois da parada dos movimentos espontâneos não recuperaram a motilidade dentro de 30", quando re-suspensos numa solução pura de água fisiológica ou de solução de Tyrode. Os vermes que recuperaram motilidade sob estas condições foram recolocados na solução vermicida e as provas da "imobilidade total" foram repetidas em intervalos de 15 em 15 minutos, no máximo. O tempo de observação contínua estendeu-se no mínimo a 4 horas. Uma segunda leitura final foi feita após 20 horas. Todos os vermes cuja morte ocorreu entre 4 e 20 horas foram registrados nas seguintes tabelas, como "mortos em 20h" os que sobreviveram mais de 20 horas como "morte ∞ ".

TABELA II

Ação ascaricida in vitro do Hexylresorcinol, de detergentes e de combinações Hexylresorcinol + detergentes em água fisiológica a 0.85%
(Os mg indicam a quantidade total da droga adicionada a 100 cm³ de salina contendo 4 vermes)

HEXYLRESORCINOL

Detergente			I		II		III		IV		V	
			50 mg		25 mg		12.5 mg		5.0 mg		⊖ mg	
			I	I	+	+	I	+	I	+	I	+
NIL			20'	39'	30'	54'	62'	20h(180')	20 h	20 h	—	—
Anacardato de sódio	50 mg		12'	32'	12'	14'	24'	48'	42'	62' (20h)	103'	194'
	25 mg		15'	60'	14'	20'	28'	51'	33'	61'	20 h	20 h
	12.5 mg		15'	40'	20'	50'	20'	110'	75'	220'	—	—
Fração anácida	50 mg		15'	40'	15'	55'	21'	64'	30'	115'	20 h	20 h
	25 mg		15'	40'	15'	60'	40'	45'	30'	135'	20 h	20 h
	12.5 mg		25'	45'	25'	55'	35'	55'	75'	220'	—	—
Anacardol	50 mg		20'	35'	20'	55'	25'	55'	70' (20h)	135' (20h)	∞	∞
	25 mg		20'	35'	20'	55'	60'	100'	195' (20h)	20 h	—	—
	12.5 mg		25'	35'	15'	55'	60'	130'	195'	20 h	—	—
Óleo de cajú	50 mg		27'	58'	35'	65'	23'	93'	53'	112'	∞	20h (212')
	25 mg		17'	53'	23'	63'	50'	95'	73'	208'	∞	—
	12.5 mg		17'	50'	17'	75'	53'	155'	68'	105' (20h)	—	—
Oleato de sódio	50 mg		15'	60'	25'	71'	20'	105'	20 h	20 h	∞	∞
	25 mg		20'	70'	17'	53'	20'	90'	∞	∞	—	—
	12.5 mg		20'	55'	25'	90'	90'	105'	∞	∞	—	—
Linoleato de sódio	50 mg		20'	65'	20'	75'	20'	105'	75'	115'	—	—
	25 mg		15'	35'	55'	60'	55'	85'	55'	110'	—	—
	12.5 mg		15'	30'	25'	45'	45'	85'	85'	20 h	∞	—
Ricinoleato de sódio	50 mg		25'	70'	30'	55'	30'	70'	20 h	20 h	—	—
	25 mg		15'	45'	20'	25'	52'	101'	∞	∞	—	—
	12.5 mg		20'	45'	20'	130'	51'	85'	∞	∞	—	165'

+ = morte

I = imobilidade espontânea

TABELA III

Ação ascaracida in vitro de Hexylresorcinol, de detergentes e de combinações Hexylresorcinol + detergentes

(Os mg indicam a quantidade total da droga adicionada a 100 cm³ de solução de Tyrode)

HEXYLRESORCINOL

Detergente		I		II		III		IV		V	
		50 mg		25 mg		12.5 mg		5.0 mg		⊖ mg	
		I	+	I	+	I	+	I	+	I	+
NIL		20'	44'	30'	61'	80'	20 h	20 h	20 h	—	—
Anacardato de sódio	50 mg	17'	33'	37'	65'	55'	127'	20 h	20 h	20h (∞)	20h (∞)
	25 mg	15'	35'	50'	102'	45'	161'	97' (20h)	217' (20h)	—	—
	12.5 mg	30'	55'	32'	80'	65'	215'	135'	20 h	—	—
Fração anácida	50 mg	20'	30'	20'	62'	22'	75'	56'	190'	20h (∞)	20h (∞)
	25 mg	20'	45'	20'	62'	23'	121'	95'	20 h	∞	∞
	12.5 mg	30'	55'	20'	62'	25'	80'	95'	20 h	—	—
Anacardol	50 mg	18'	23'	22'	52'	26'	98'	50' (20h)	175' (20h)	20h (∞)	20h (∞)
	25 mg	25'	50'	22'	50'	41'	131'	20 h	20 h	—	—
	12.5 mg	25'	55'	22'	57'	40'	145'	20 h	20 h	—	—
Óleo de cajú	50 mg	15'	45'	30'	62'	45'	97'	105'	20 h	20h (∞)	20h (∞)
	25 mg	15'	55'	30'	67'	35'	117'	82' (20h)	20 h	∞	∞
	12.5 mg	15'	55'	30'	85'	35'	257'	85' (20h)	20 h	—	—
Ricinoleato de sódio	50 mg	16'	55'	37'	115'	78'	20h(150')	20h (20')	20h (200')	∞	∞
	25 mg	18'	43'	20'	88'	91'	157' (20h)	20 h	20h (200')	—	—
	12.5 mg	18'	50'	51'	123'	160'	20h(215')	20 h	20 h	—	—
Oleato de sódio	50 mg	25'	39'	30'	65'	105'	20 h	∞	∞	∞	∞
	25 mg	25'	50'	30'	65'	65'	20 h	∞	∞	—	—
	12.5 mg	25'	65'	30'	95'	60'	20 h	∞	∞	—	—
Linoleato de sódio	50 mg	13'	40'	25'	107'	55'	20 h	20h (175')	20 h	∞	∞
	25 mg	18'	57'	28'	96' (20h)	53' (20h)	20 h	20 h	20 h	—	—
	12.5 mg	22'	57'	30'	118' (20h)	75'	20 h	20h (105')	20 h	—	—
Tetrahydro anacardato de sódio	50 mg	30'	60'	32'	60'	160'	20 h	120'	20 h	∞	∞
	25 mg	25'	45'	30'	70'	35'	20 h	(240')	∞	∞	∞
	12.5 mg	25'	50'	25'	60'	55'	20 h	120'	∞	∞	∞

+ = morte

I = imobilidade espontanea

Todos os testes foram executados repetidas vezes (3 até 4 e mais vezes) com vermes de 24, 48, 72, raramente de 96 horas de conservação. Em cada experiência foi incluído um controle com Hexylresorcinol (em várias concentrações) para verificar a sensibilidade dos vermes no respectivo dia. Os Algarismos marcados nas Tabelas II e III, representam os valores médios das diversas experiências.

RESULTADOS

A — Ação vermicida do Hexylresorcinol, de detergentes e de combinações Hexylresorcinol + detergentes em água fisiológica a 0.85% e em Solução de Tyrode

(cf. Tab. II e III)

Não foram incluídos nestas Tabelas os controles de vermes suspensos em água fisiológica, os quais mantiveram uma boa motilidade espontânea por mais de 20 horas; um resultado igual foi obtido nos vidros, aos quais se juntaram 1 ou 2 cm³ de álcool/100 cm³ de água fisiológica, (*) para controlar uma eventual influência do álcool nas tinturas de anacardol, Ol. de cajú, etc. Nem foram reproduzidos os resultados das experiências com stearato e palmitato de sódio, que em nenhuma das concentrações usadas (6.25 — 50 mg/100 cm³ NaCl.) (*) mostraram qualquer atividade vermicida intrínseca ou ação potenciadora sobre o poder anti-helmíntico do hexylresorcinol. Nas tabelas, os valores em parentesis indicam resultados discordantes numa série de experiências. Todas as discordâncias foram encontradas só nas diluições mais altas do Hexylresorcinol, enquanto que nas concentrações médias e fortes os resultados foram bem regulares (**)

1. Experiências em água fisiológica (Tabela II)

O anacardato de sódio, em quantidades de 50 mg/100 cm³ NaCl fisiol. (=0.5 mg/cm³) possui uma ação ascaricida intrínseca, causando uma "imobilidade espontânea" dos vermes em $\pm 100'$, a morte em cerca de 3 horas. O efeito potenciador do anacardato de sódio sobre o poder vermicida do Hexylresorcinol manifesta-se da maneira mais nítida, quando se combinam doses fracamente ativas do Hr. (5. 0-12.5 mg) com várias concentrações do anacardato (cf.

(*) Ou solução de Tyrode.

(**) Quando, por exemplo, os resultados de 5 observações em dias diferentes eram os seguintes: Morte depois de 170', 190', 220' 20h, tiramos a media dos 3 primeiros valores (= 193'), juntando em parentese "(20h)"; quando as mortalidades de 20h eram mais frequentes escrevemos "20h (193')".

coluna III e IV na tabela II). Assim, por exemplo, 12.5 mg de Hexylresorcinol imobilizam os vermes em 62' e matam-os em 20 horas; quando combinados com 25 mg de Anacardato de sódio (o qual por si só imobiliza os vermes apenas depois de 20 horas) os vermes ficam imóveis já depois de 28' e morrem depois de 51'. Com as doses maiores de Hexylresorcinol (25-50 mg), altamente ativas, as diferenças no poder vermicida do Hexylresorcinol só e do Hexylresorcinol combinado com Anacardato sódico são menos impressionantes. Um aspecto semelhante oferecem também o óleo de cajú e seus derivados, a fração anácida e o anacordol. Nota-se com todos estes compostos (inclusive o anacardato de sódio) um ligeiro efeito inibidor sobre o poder vermicida do Hr., que se manifesta, aliás, unicamente quando se combinam certas concentrações dos detergentes com as doses mais altas (25-50 mg) de Hexylresorcinol. Esta inibição se refere exclusivamente à imobilidade absoluta (morte), enquanto que quase todos os valores da imobilidade espontânea indicam também nestes casos uma ação reforçada. A inibição pelo ricinoleato, oleato e linoleato de sódio fica mais nítida quando estes compostos são combinados com altas doses de Hr., verificando-se mais uma vez também com estas drogas um efeito nitidamente ativador sobre as doses baixas e pouco ativas de Hexylresorcinol (5.0-12.5 mg). Entre estas três últimas

TABELA IV

Água fisiol.	Hexylresorcinol Sol. alcool. a 5%	Detergente	pH	Poder ativador do detergente
cm ³				
50	—	—	6.4	—
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Ricinoleato de sódio 5% 0.25 cm ³ = 12.5 mg	7.1	++
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Oleato de sódio 5% 0.25 cm ³ = 12.5 mg	7.5	+++ — +++
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Linoleato de sódio 1% 1.25 cm ³ = 12.5 mg	6.8	++
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Anacardato de sódio 5% 0.25 cm ³ = 12.5 mg	6.75	+++
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Palmitato de sódio 1% 1.25 cm ³ = 12.5 mg	7.9	⊖
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Stearato de sódio 1% 1.25 cm ³ = 12.5 mg	7.5	⊖
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Tintura de óleo de cajú 10% 0.125 cm ³ = 12.5 mg	5.8	++ — +++
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Tintura anácida 10% 0.125 cm ³ = 12.5 mg	6.2	++ — +++
50	0.25cm ³ = 12.5mg	Tintura de anacardol 10% 0.125 cm ³ = 12.5 mg	6.3	++
50	0.25cm ³ = 12.5mg	—	6.3	—

drogas o oleato de sódio tem o efeito potenciador mais forte; ricinoleato, oleato, linoleato de sódio não têm atividade vermícida intrínseca, nas doses empregadas.

O poder ativador dos detergentes sobre a ação vermícida do Hexylresorcinol não tem relação ao pH das diferentes soluções, como resulta da Tabela IV.

2. *Experiências em solução de Tyrode* (Tabela III).

Em contraste com os resultados das experiências em água fisiológica, o anacardato de sódio em solução de Tyrode não possui mais atividade vermícida. A fração anácida, anacardol e o óleo de cajú retêm ainda uma ação vermícida muito fraca. Nota-se que o anacardato sofre uma precipitação forte no meio de Tyrode pela formação de sais de Ca e de Mg, o óleo de cajú uma precipitação ligeira, a fração anácida e o anacardol não são praticamente alterados.

O anacardato de sódio tem um efeito ligeiramente inibidor sobre doses médias de Hexylresorcinol (25 mg) e nitidamente ativador sobre doses menores 12.5, não se notando ação nítida em combinação com doses mais fracas de 5.0 mg de Hr. De maneira semelhante comportam-se o anacardol e o óleo de cajú que talvez possuam um poder ativador algo maior. O tetrahydro-anacardato de sódio, em solução de Tyrode inibe ligeiramente as altas doses de Hr., ativando-o muito pouco nas diluições maiores (*).

Uma ação potenciadora bem nítida em todas as combinações com Hr. possui a fração anácida (cf. colunas III e IV Tabela III), notando-se também aqui, como nos demais detergentes, um aumento de todos os valores em relação aos obtidos em meio salino.

Ricinoleato, linoleato, stearato e palmitato de sódio formam em sol. de Tyrode um forte precipitado de sais de Ca e de Mg perdendo, assim, qualquer efeito ativador sobre o poder vermícida do Hexylresorcinol.

B — *Ação sinergista do Anacardato de sódio e da fração anácida.*

Na primeira parte deste trabalho ficou demonstrado que os vários derivados do óleo de cajú (como o ácido anacárdico, anacardol, a fração anácida) têm um efeito ativador sobre a ação vermícida do Hexylresorcinol; estas substâncias possuem por si mesmas um certo efeito vermícida intrínseco que é mais pronunciado no ácido anacárdico (resp. no anacardato sódico) e no óleo de cajú, quando estas substâncias são testadas em meio isento de cálcio.

(*) Por falta de quantidades suficientes desta droga fizemos os respectivos testes só em meio de Tyrode, com omissão das provas em NaCl fisiol.

TABELA V

*Ação sinergista do Anacardato de sódio e da fração anácida
Experiência em água fisiológica (*)*

Substância combinada	Na anacard. 200 mg		Na anacard. 100 mg		Na anacard. 50 mg		Na anacard. 25 mg		—	
	I	+	I	+	I	+	I	+	I	+
Nil	55'	155'	98'	275'	127'	338'	290'	∞	—	—
Fração anácida 200 mg	—	—	—	—	—	—	—	—	225'	20 h
100 mg	—	—	65'	270'	65'	322'	70'	285'	455'	20 h
50 mg	—	—	77'	170'	62'	352'	85'	20 h	455'	20 h
25 mg	—	—	67'	155'	87'	320'[20h]	85'	20 h	20 h	20 h
Óleo de cajú 200 mg									90'	190'
100 mg									115'	20 h
50 mg									150'	20 h
25 mg									20 h	20 h

(*) Todas as mortes que ocorreram entre 7½ e 20 horas são registradas como "(+) 20 h";

I = imobilidade espontânea

+ = morte

TABELA VI

*Ação sinérgica do Anacardato de sódio e da fração anácida
Experiência em Solução de Tyrode (*)*

Substância combinada	Na anacard. 200 mg		Na anacard. 100 mg		Na anacard. 50 mg		Na anacard. 25 mg		—	
	I	+	I	+	I	+	I	+	I	+
Nil	20 h	∞	20 h	∞	20 h	∞	20 h	∞	—	—
Fração anácida 200 mg	—	—	—	—	—	—	—	—	20 h	20 h
100 mg	—	—	185'	20 h	200'	20 h	200'	—	20 h	20 h
50 mg	—	—	185'	20 h	120'	20 h	20 h	∞	20 h	∞
25 mg	—	—	335'	∞	235'	335'	20 h	∞	20 h	∞
Óleo de cajú 200 mg									20 h	20 h
100 mg									20 h	20 h
50 mg									20 h	∞
25 mg									20 h	∞

(*) Todas as mortes que ocorreram entre 6½ e 20 horas foram marcadas como "(+) 20 h";

∞ = morte em > 20 h.

I = imobilidade espontânea

+= morte

Interessava ainda saber si os vários componentes do óleo de cajú — que é constituído de quantidade variáveis de ácido anacárdico (50-90%) e da fração anácida (cardol + anacardol) — têm entre si mesmos um efeito sinergista.

A Tabela V, que registra os resultados obtidos em meio salino, mostra uma nítida supremacia da mistura artificial de doses equilibradas do anacardato de sódio + fração anácida, em comparação com doses correspondentes de óleo de cajú. Assim imobilizam 25 mg de Na anacardato + 25 mg da fração anácida os vermes em 85', enquanto que 50 mg de óleo de cajú produzem o mesmo efeito só depois de 150'.

A ação sinergista do anacardato de sódio + fração anácida fica ainda mais nítida em sol. de Tyrode (Tabela VI); neste meio o anacardato é desprovido de qualquer ação vermicida intrínseca, a fração anácida e o óleo de cajú possuem-na só num grau muito reduzido. A combinação de anacardato e da fração anácida, porém, revela uma atividade superior, não somente àquela de seus dois componentes, como também à do óleo de cajú.

Conclui-se disso que a mistura natural de ácido anacárdico e da fração anácida, como se encontram no óleo bruto, ainda não representa a relação ótima de seus componentes, quanto ao efeito vermicida. U'a mistura artificial de seus dois componentes em proporções equilibradas alcança um efeito nitidamente superior.

C — Influência de muco sobre a atividade vermicida do Hexylresorcinol e de combinações Hexylresorcinol + detergentes.

O muco exerce um nítido efeito inibidor sobre o poder anti-helmíntico do Hexylresorcinol (Rogers).

Para verificarmos si a adição de um detergente ao Hexylresorcinol é capaz de vencer esta inibição, realizamos uma série de experiências em que juntamos um muco vegetal (de um Hibisco, vulgo "Quiabo"), na proporção de cerca de 0.5% à solução de Tyrode. Fora disso, a técnica destas experiências correspondeu à descrita anteriormente.

Comparava-se nestas experiências a atividade vermicida do Hexylresorcinol só com o poder antihelmíntico do Hr. associado à fração anácida.

A próxima Tabela VII é uma condensação de várias experiências deste tipo, em meio de Tyrode.

TABELA VII

			I	+	
1.	Hexylresorcinol	25 mg	23'	75'	I = imobilidade espontânea + = morte
2.	Hexylresorcinol	25 mg	38'	110'	
	+ mucó				
3.	Fração anácida	50 mg	20 h	∞	
4.	Fração anácida	50 mg	20 h	∞	
	+ mucó				
5.	Hexylresorcinol	25 mg	20'	78'	
	+ Fração anácida	50 mg			
6.	Hexylresorcinol	25 mg	30'	88'	
	+ mucó				
	+ fração anácida	50 mg			

Conclusões: a) o mucó diminui a ação vermicida do Hexylresorcinol b) nas doses empregadas a fração anácida não revela efeito ativador sobre o Hexylresorcinol; c) a presença de mucó pouco enfraquece a atividade das combinações Hexylresorcinol + fração anácida: a associação destas duas drogas em meio mucoso, produz um efeito mais forte do que o Hexylresorcinol em meio mucoso (Tubo 2). Resultados análogos foram obtidos nas misturas de Hexylresorcinol com tintura de óleo de cajú.

RESUMO

1.º) O presente trabalho confirma os resultados de Trim e Rogers que demonstraram uma ativação do efeito vermicida de Hexylresorcinol por detergentes. Este efeito ativador depende de certas relações quantitativas, verificando-se que a combinação de altas doses do detergente com altas doses de Hexylresorcinol causa em certos casos uma ligeira inibição do efeito anti-helmíntico (do Hexylresorcinol), enquanto que doses baixas, quase inativas desta droga são fortemente ativadas pelos detergentes em várias concentrações.

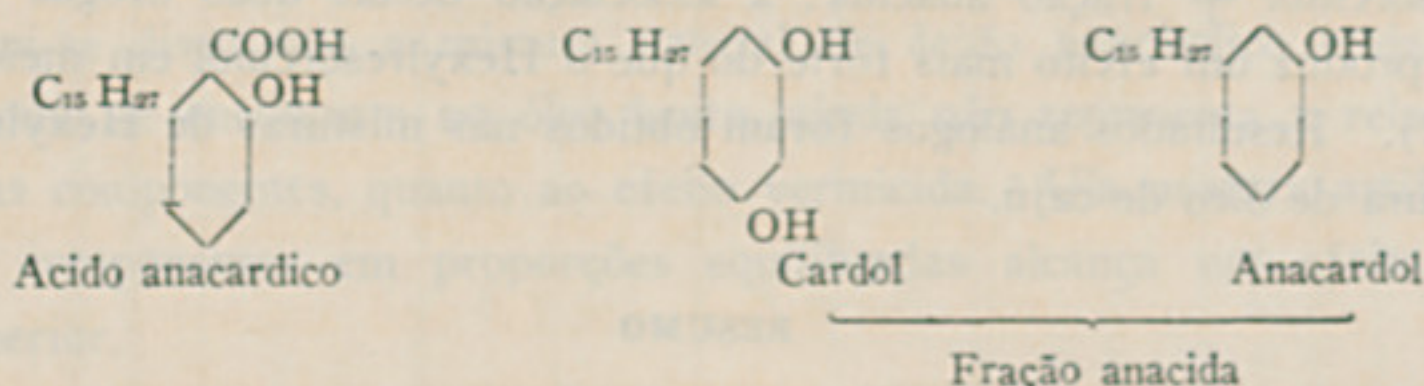
Em meio salino o óleo de cajú (sob forma de tintura), como também os seus derivados: o anacardato de sódio, o anacardol, a "fração anácida" (composta de u'a mistura cardol + anacardol) revelaram um alto efeito potenciador sobre o Hexylresorcinol. Entre todos os detergentes testados o anacardato e a fração anácida possuíram o efeito ativante mais pronunciado. A ação potenciadora do óleo de cajú e a do anacardol era aproximadamente igual a ação do oleato de sódio; o linoleato e o ricinoleato de sódio mostraram-se algo menos ativos. O palmitato e o stearato de sódio praticamente não influíram sobre a ação vermicida do Hexylresorcinol. Nota-se ainda que o anacardato e o óleo

de cajú possuem um nítido efeito vermicida intrínseco, a fração anácida e o anacardol só em grau muito diminuído.

A atividade vermicida do Hexylresorcinol em meio salino e em solução de Tyrode não mostra diferenças significantes; por outro lado o oleato, o ricinoleato e o linoleato de sódio são precipitados neste meio como sais de cálcio e magnésio e perdem com isso quase completamente a sua ação potenciadora.

Contrário a isso, o anacardato de sódio, que fica também precipitado em meio de Tyrode continua exercendo um nítido efeito potenciador, apesar do fato desta substância perder completamente o seu efeito vermicida intrínseco. A fração anácida, em meio de Tyrode, age ainda mais forte do que o anacardato; a tintura de óleo de cajú e o anacardol tem um efeito aproximadamente igual ao anacardato. O tetrahydro-anacardato de sódio tem um efeito ativador muito fraco.

Para compreender a diferença entre os sabões dos ácidos graxos, que são inativados em meio de Tyrode, e os derivados de óleo de cajú, que mantêm uma certa atividade convém lembrar das fórmulas que mostram no ácido anacárdico



2 grupos hidrofílicos (um carboxílico e um fenólico), no cardol e anacardol, dois e um grupo fenólico, respectivamente.

Aparentemente o grupo fenólico é só pouco desionizado no meio de Tyrode, garantindo desta maneira a persistência da ação potenciadora sobre o poder vermicida do Hexylresorcinol. Na fração anácida que é a mais rica em grupos fenólicos este efeito ativador (em meio de Tyrode) é melhor conservado.

2) Confirma-se a observação de Rogers relativa a ação inibidora de muco sobre o poder anti-helmíntico de Hexylresorcinol. A combinação de Hexylresorcinol + detergente (fração anácida, óleo de cajú), em meio mucoso, tem uma atividade só ligeiramente diminuída.

3) A combinação de doses inativas de anacardato de sódio com doses fracamente ativas da fração anácida, em meio de Tyrode, produz um efeito sinérgico, manifestando-se por um poder vermicida mais nítido. Isso talvez indique de novo a importância dos grupos fenólicos na ativação de certos anti-helmínticos.

O óleo de cajú cru, que é constituído de u'a mistura "natural" de ácido anacárdico e da fração anácida, não representa o "ótimo" possível quanto à sua atividade vermicida; u'a mistura artificial de seus dois componentes em proporções equilibradas alcança um efeito vermicida nitidamente superior.

ABSTRACT

This paper confirms the findings of Trim et al., and Rogers concerning the activating potency of anionic detergents upon the vermicidal activity of Hexylresorcinol. This activating effect depends on certain quantitative relations between detergents and Hexylresorcinol, since the combination of high doses of Hexylresorcinol with high doses of detergents produces, in some instances, a certain inhibition of the vermicidal effect, whereas medium or small doses of Hexylresorcinol, which are practically devoid of any vermicidal power, are strongly activated in presence of detergents at various concentrations.

Tincture of Cashew nut shell oil, as well as its derivatives: sodium anacardate, anacardol and a mixture of cardol + anacardol (= "anacid fraction") display a high potentiating effect on Hexylresorcinol, when tested against *Ascarids* suspended in saline solution. Sodium anacardate and the "anacid fraction" are somewhat more active than the two other mentioned substances.

The potentiating effect of cashew nut oil and anacardol was about the same as that of sodium oleate; sodium ricinoleate and sodium linoleate were slightly less active, when combined with Hexylresorcinol in high dilutions, sodium palmitate and sodium stearate practically did not modify the vermicidal activity of Hexylresorcinol.

Sodium anacardate and cashew nut oil possess a fairly strong, intrinsic vermicidal power, anacardol and the anacid fraction only to a very limited extent.

In Tyrode's solution, which contains Calcium and Magnesium ions, the simple soaps (Na oleate, ricinoleate, linoleate) are deprived of any potentiating affect on Hexylresorcinol, due to the formation of unsoluble Ca and Mg salts. On the contrary, cashew nut oil and its subproducts retain their potentiating effect, although to a lesser degree than in physiologic saline solution. Among these substances, the potentiating effect of the anacid fraction was the most pronounced; cashew nut oil, sodium anacardate have a somewhat lower activating effect on the vermicidal power of Hexylresorcinol, in a Ca containing medium.

In Tyrode's solution, sodium anacardate is practically devoid of any intrinsic vermifugal activity, whereas anacardol, the anacid fraction and cashew nut oil retain still a slight vermifugal power. The persistence of the activating influence of Na anacardate, anacardol, cashew nut oil and the anacid fraction, even in a Ca containing medium, is probably related to the presence of non-ionized free phenol groups; consequently the two substances that contain the highest number of free phenol groups sc. the anacid fraction and cashew nut oil possess the highest activating influence on Hexylresorcinol in Tyrode's solution.

2. Rogers' observation that mucus inhibits the anthelmintic activity of Hexylresorcinol is confirmed. The vermifugal power of a combination of Hexylresorcinol with detergents (anacid fraction, cashew oil) is only slightly reduced in a mucus containing medium.

3. Inactive doses of Sodium anacardate when combined with inactive doses of the anacid fraction, in Tyrode's medium, produce, by a synergistic mechanism, a distinct vermifugal effect. This points once more to the possible importance of the phenolic groups for the enhancement of the vermifugal activity.

Crude cashew nut oil which consists of a natural mixture of anacardic acid + the anacid fraction, possesses only a slight vermifugal activity in Tyrode's solution; the natural proportion of its both constituents does not represent the "possible optimum" as to the vermifugal activity; an artificial mixture of both components in equilibrated proportions achieves a much higher vermifugal effect.

All experiments referred to in this abstract were performed on ascarids (*Ascaris lumbricoides* var. suis).

BIBLIOGRAFIA

1. Eichbaum, F. W. — Biological properties of Anacardic acid (o-penta decadienyl salicylic acid) and related compounds. *Mem. Inst. Butantan*, 19:69-134, 1946.
2. Leão, A. T. & Eichbaum, F. W. — Ação vermífuga do óleo de cajú e derivados (experiências em cães). *Mem. Inst. Butantan*, 1947, em publicação.
3. Rogers, W. P. — Studies on the anthelmintic activity of hexylresorcinol and tetrachlorethylene. *Parasitology*, 63:98, 1944.
4. Trim, A. R. — Experiments on the mode of action of Hexylresorcinol as an anthelmintic. *Parasitology*, 35:209, 1943.
5. Trim, A. R. & Alexander, A. E. — Effect of soaps and synthetic wetting agents upon the biological activity of phenols. *Nature*, 154:177, 1944.