
**Avaliação da citotoxicidade do antidepressivo
Tryptanol, em células meristemáticas de *Allium cepa*
Evaluation of cytotoxicity of the Tryptanol
antidepressant in meristematic cells of *Allium cepa***

SIBELE CAMILO CARDOSO¹
VERONICA ELISA PIMENTA VICENTINI²
ANA PAULA PERON³

RESUMO: Este artigo teve por objetivo avaliar a citotoxicidade do antidepressivo tricíclico Tryptanol. Para esta avaliação, foram utilizadas as células meristemáticas de *Allium cepa* e definidas as seguintes concentrações da droga: 0,25; 25 e 250mg/mL (soluções tratamento). Para o teste estabeleceu-se 3 grupos, cada grupo com cinco cebolas. Inicialmente, os grupos foram colocados em água para enraizar, sendo colhidas amostras de raízes para o controle individual de cada bulbo. Em seguida, cada grupo foi colocado em sua respectiva solução tratamento e depois de 24 horas coletou-se amostras de raízes. As raízes restantes de cada grupo foram colocadas em água por mais 24 horas, e novamente coletaram-se raízes. Analisou-se 1.000 células por bulbo, totalizando 5.000 por grupo, para a obtenção do índice mitótico médio total de cada grupo respectivamente. A análise estatística foi feita pelo teste do Qui-quadrado. O tratamento com as três concentrações do Tryptanol não causaram ação citotóxica nas células meristemáticas de *Allium cepa*. Na fase de recuperação em água somente a concentração mais elevada (250mg/mL), causou uma recuperação da divisão celular em um índice estatisticamente significativo maior do que para o próprio controle. Nenhuma das três concentrações causou alterações cromossômicas.

Palavras-chave: Citotoxicidade. Antidepressivo Tricíclico. Tryptanol.

¹Bióloga da Faculdade de Apucarana (FAP).

²Professora Doutora da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

³Professora Mestre da Faculdade de Apucarana (FAP) – Rua Ponta Grossa, nº 1870, apto 201, Cep 86800-030, Apucarana-PR, e-mail: anpapegenpes@hotmail.com

ABSTRACT: This work aimed to evaluate the cytotoxicity of the tricyclic antidepressant Tryptanol. For this evaluation, meristematic cells of *Allium cepa* were used and the following concentrations of the drug were determined: 0.25, 25 and 250 mg/mL (treatment solutions). For the test, 3 groups comprising five onions were established. Initially, the groups were placed in water to take root, and samples of roots were harvested for individual control of each bulb. Subsequently, each group was placed in its respective treatment solution and, after 24 hours, root samples were collected. The remnant roots of each group were then placed in water for more 24 hours, and again roots were collected. One thousand cells of each bulb were analyzed, totalizing 5,000 for group, in order to obtain the mean mitotic index of each group. Statistical analysis was performed by the Chi-square test. The treatment with the three concentrations of Tryptanol did not cause cytotoxic action in meristematic cells of *Allium cepa*. In the phase of recovery in water, only the higher concentration (250mg/mL) caused a recovery of the cellular division in a statistically significant greater index than its own control. None of the three evaluated concentrations caused chromosomic alterations.

Key-words: Cytotoxicity. Tricyclic Antidepressant. Tryptanol.

INTRODUÇÃO

Os antidepressivos tricíclicos são exemplos de fármacos que necessitam de monitoramento terapêutico, pois apresentam estreita faixa de tratamento, risco de toxicidade, metabólitos ativos e baixa correlação entre a dose administrada e os níveis plasmáticos (LEKE et al., 2004). São responsáveis por 20 a 25% dos casos de internação hospitalar por intoxicação acidental ou proposital. Os efeitos mais comuns nessas situações são as alterações cardiovasculares como arritmia cardíaca, hipotensão arterial e bloqueio da condução cardíaca elétrica, sendo também os principais responsáveis pela mortalidade. Os efeitos tóxicos podem estender-se a outros sistemas, como o sistema nervoso central e periférico, causando paralisia dos movimentos peristálticos do íleo, constipação e retenção urinária (COUPLAND; BELL; POTOKAR, 1996; MIRANDA, 2004).

O Tryptanol é um medicamento que tem como princípio ativo a amitriptilina e faz parte da classe dos antidepressivos tricíclicos. Este medicamento possui propriedade ansiolítica e sedativa. Seu mecanismo de ação ainda é desconhecido, porém não é um inibidor da

Monoaminoxidase (MAO), enzima responsável pela inativação dos neurotransmissores: adrenalina, noradrenalina, serotonina e dopamina. O Tryptanol é indicado no estado depressivo de toda natureza, sendo muito utilizado em casos de ansiedade associado com depressão, depressão com sinais vegetativos, dor neurogênica, anorexia e também nos casos de dor crônica grave como câncer, doenças reumáticas, nevralgia pós-herpética, neuropatia pós-traumática ou diabética (BALLONE; ORTOLANI, 2003; PRODOME, 2007).

Sabe-se atualmente que os principais efeitos colaterais causados pelo uso do Tryptanol são: secura da boca, constipação, tonteados, zumbidos ou dores de cabeça, sedação, ganho de peso e aumento do apetite, leves arritmias cardíacas, diminuição do desejo sexual, surgimento de crises convulsivas em pessoas com epilepsia, embaçamento da visão, sensação de cansaço e fraqueza muscular (PRODOME, 2007).

Devido ao intenso uso farmacológico do antidepressivo tricíclico Tryptanol pela população em geral, principalmente no tratamento da depressão, e ainda pela falta de estudos tóxicos do medicamento, objetivou-se neste trabalho avaliar a sua possível toxicidade em nível de divisão celular e nível cromossômico.

PRESSUPOSTOS METODOLÓGICOS

De acordo com Fiskejo (1994), o sistema teste de raiz de *Allium cepa* é fácil de manusear, tem baixo custo, requer um tempo curto para realização e obtenção dos resultados, apresenta boas condições cromossômicas para estudos de danos cromossômicos ou distúrbios na divisão celular, é de alta sensibilidade e revela alta confiabilidade. O cariótipo de *Allium cepa* consiste em 8 pares de cromossomos, entre metacêntricos e submetacêntricos. Cada bulbo produz um grande número de raízes, em um curto período de tempo fornecendo um grande número de células em divisão por lâmina.

Para a realização deste estudo, cebolas (*Allium cepa*) de tamanho mais ou menos uniforme foram adquiridas de uma fonte comercial e colocadas para enraizar em frascos com água, à temperatura ambiente, até obtenção de raízes com cerca de 1 a 1,5cm de comprimento. Antes de cada tratamento, algumas raízes foram coletadas para servirem de controle do próprio bulbo (0h). Em seguida, colocou-se nas soluções tratamento por 24 h. Após o tempo de tratamento, algumas raízes de cada

cebola foram retiradas e fixadas. As raízes restantes foram lavadas e os bulbos novamente colocados em água, para recuperar, por 24 h, sendo as raízes restantes retiradas e fixadas.

O Tryptanol, também conhecido como cloridrato de amitriptilina, é um medicamento do Laboratório Merck Sharp Dohme Farmacêutica LTDA e pertence a um grupo de fármacos conhecidos como antidepressivos tricíclicos. É apresentado sob a forma de comprimidos revestidos em caixas contendo blísteres com 20 comprimidos de 25mg e 75mg. A concentração de Tryptanol que a população normalmente faz uso é de 25mg/dia, por um período mínimo de um ano (PRODOME, 2007).

As soluções tratamento com o medicamento Tryptanol foram preparadas em água e as seguintes concentrações foram obtidas: [1] 0,25mg/mL; [2] 25mg/mL e [3] 250mg/mL.

As raízes das cebolas foram coradas pela reação de Feulgen (FREESE, 1971). As lâminas foram analisadas utilizando microscópio óptico em objetiva de 40X. Foram avaliadas 1.000 células por bulbo totalizando 5.000 células por bulbo para cada controle, tratamento e recuperação. Foram avaliadas alterações na estrutura dos cromossomos e alterações no índice de divisão celular (IM). Para a análise estatística foi feito o Teste do Qui-quadrado.

RESULTADOS

Tabela 1 – Índices Mitóticos (IM) Médios Totais obtidos para o Controle, Tratamento e Recuperação em células meristemáticas de raiz de *Allium cepa*.

Grupos	CO (0h)	TR (24h)	RE (24h)
[1]	9,8	9,9	9,7
[2]	8,6	8,3	7,8
[3]	4,6	4,0	16,7

[1]: 0,25mg/mL; [2]: 25mg/ml e [3]: 250mg/ml. **CO (0h)** – controle com água; **TR (24h)** – soluções tratamento com Tryptanol em três concentrações e **REC (24 h)** – recuperação em água para os três tratamentos testados.

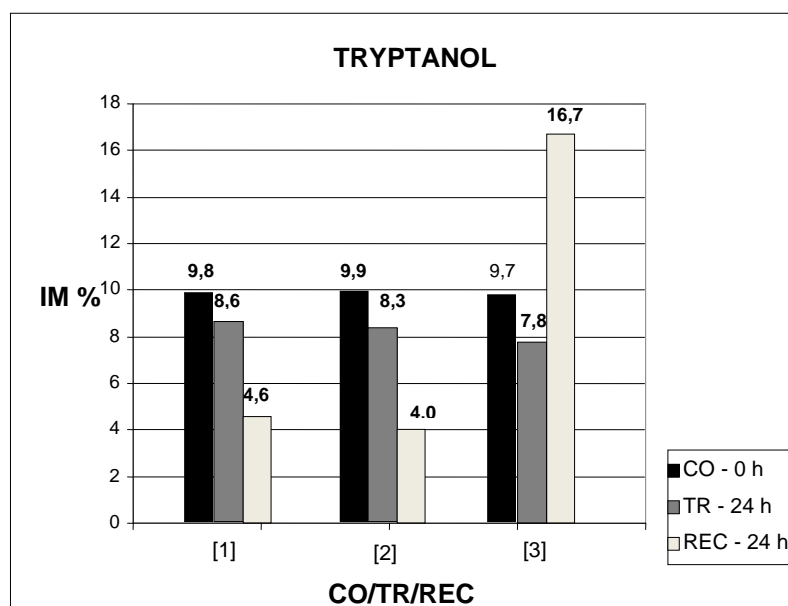


Gráfico 1 - Índices Mitóticos Médios Totais, obtidos para cada Controle (CO - 0h), Tratamentos (TR - 24h) com 3 concentrações do Tryptanol: [1] = 0,25, [2] = 25 e [3] = 250mg/ml, e Recuperação (REC - 24h).

DISCUSSÃO

Estima-se que grande parte das neoplasias resulte da interação entre fatores genéticos e ambientais, sendo que a contribuição exclusivamente genética é responsável por apenas 5% de todos os tumores. A fração restante pode ser atribuída a fatores ambientais que atuam em conjunto com a suscetibilidade genética (ROSSIT; CONFORTI-FROES, 2000). Durante as últimas três décadas o interesse da comunidade científica tem aumentado com relação à detecção, conhecimento e controle sobre os agentes ambientais responsáveis por danos à saúde humana. Os impactos causados por agentes tóxicos à saúde humana, muitas vezes, não podem ser observados e medidos diretamente. A informação obtida na análise de risco (testes utilizados na detecção de agentes tóxicos) permite estimar e comparar estes impactos (SILVA; FONSECA, 2003).

As mutações e as alterações no processo de divisão celular podem ocorrer pelo efeito de agentes mutagênicos físicos ou químicos

como: temperatura, radiações ionizantes, conservantes, agrotóxicos, medicamentos, drogas naturais ou sintéticas, aditivos alimentares, entre outros (ALBANESE, 1988; BOEI, 1998). Os organismos vivos estão frequentemente expostos a agentes ambientais que podem induzir modificações químicas no DNA. Estas modificações na estrutura do DNA são prejudiciais às células, uma vez que podem prejudicar alguns processos, tais como a duplicação do DNA, a transcrição gênica e a divisão celular. Elas também podem causar mutações e aberrações cromossômicas, fenômenos estes que podem levar ao desenvolvimento de processos cancerosos e morte celular (COSTA; MENK, 2000).

Após o tratamento com as três concentrações do Tryptanol (0,25; 25 e 250mg/mL) verificamos que não houve ação citotóxica deste composto, após 24 horas de tratamento das células meristemáticas de raiz de *Allium cepa*, apesar da diminuição do índice de divisão celular nos três tratamentos. Esta diminuição aumentou com o tempo de 24 horas de recuperação, após o tratamento com as duas concentrações 0,25 e 25mg/mL. Após o tempo de recuperação em água somente a concentração mais elevada, causou uma recuperação da divisão celular em um índice estatisticamente significativo maior do que para o próprio controle. Este aumento significativo da divisão celular pode ter ocorrido devido a um ambiente agressivo provocado pela terceira concentração do Tryptanol na fase de tratamento. Não foram observadas alterações na morfologia dos cromossomos em nenhuma das três concentrações testadas.

A avaliação de citotoxicidade de outros antidepressivos não tricíclicos já foi realizada. Vicentini, Silva e Mantovani (1999), utilizando o sistema teste de *Allium cepa*, avaliaram o antidepressivo Prozac em três concentrações: 0,5; 1,0 e 2,0mg/mL. Os resultados demonstraram que as três concentrações avaliadas, na fase de tratamento com o medicamento, diminuíram os índices mitóticos médios, em relação aos resultados obtidos para o controle e recuperação. Em um estudo feito por Felipes e Vicentini (1999), para a verificação da atividade do antidepressivo Lexotan, e testando duas concentrações do medicamento: 0,03 e 0,06mg/mL, verificaram que o Lexotan na concentração maior diminuiu o índice de divisão celular na fase de tratamento, com o aumento desta durante a recuperação, semelhante aos resultados obtidos para a concentração de 250mg/mL do Tryptanol.

Ainda avaliando a possível mutagenicidade do antidepressivo Lexotan, Felipes e Vicentini (1999), utilizaram o tratamento agudo via intraperitoneal em ratos, usando duas concentrações (0,03 e 0,06mg/mL).

Os resultados mostraram que o Lexotan, nas concentrações avaliadas não induziu um aumento estatisticamente significativo, nos índices mitóticos médios com relação aos do controle.

Não foram encontrados na literatura dados comparativos sobre a avaliação de citotoxicidade de antidepressivos tricíclicos nem em sistemas testes vegetais e nem em sistemas testes animais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com as três concentrações do Tryptanol (0,25; 25 e 250mg/mL) não causaram ação citotóxica nas células meristemáticas de *Allium cepa*. Na fase de recuperação em água somente a concentração mais elevada (250mg/mL), causou uma recuperação da divisão celular em um índice estatisticamente significativo maior do que para o próprio controle.

É importante ressaltar, que dados obtidos a partir de sistemas testes vegetais não podem ser considerados definitivos, já que a substância testada pode apresentar interações diferentes em cada organismo. As conversões metabólicas dos compostos mutagênicos são diferentes entre as espécies, e mesmo entre seres da mesma espécie devido a fatores como etnia, dieta, tensões e infecções. Logo o resultado de um único sistema teste, não deve ser tomado como definitivo, devendo-se então realizar o mesmo estudo com sistemas-testes diferentes.

REFERÊNCIAS

- ALBANESE, R. An *in vivo* cytogenetic test in bone - marron cells of the Alderly Park Wistar - derived rat. **Evaluation Short-Term**, v.20, p.127-31, 1988.
- BALLONE, G.J.; ORTOLANI, I.V. **Psicofarmacologia para não psiquiatras, antidepressivos**. In PsiqWeb, 2003. Disponível em: <<http://sites.uol.com.br/gballone/cursos/farmac3.html>>. Acesso em 20 de agosto de 2006.
- BOEI, J.J.W.A. **Radiation induced chromosomal aberrations in mammalian cells: analysis by in situ hybridization**. New York: Perkin-Elmer Corporation, 1998.
- COSTA, R.M.A.; MENK, C.F.M. Biomonitoramento de mutagênese ambiental. **Biotechnol Ciênc Desenvolv**, v.12, n.3, p.24-6, 2000.
- COUPLAND, N.J.; BELL, C.J.; POTOKAR, J.P. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. **J Clin Phychopharmacol**, v.16, n.5, p.356-62, 1996.
- FELIPES, J.; VICENTINI, V.E.P. **Avaliação do potencial mutagênico do antidepressivo Lexotan, sem e com vitamina C**. Maringá, 1999. 59f. Monografia apresentada ao Departamento de Biologia da Universidade Estadual de Maringá.

- FISKEJO, G. Allium test II: Assessment of a chemical's genotoxic potential by recording aberrations in root tips of allium cepa L. **Environ Toxicol**, v.9, p.235-41, 1994.
- FREESE, E. **Molecular mechanisms of mutations in chemical mutagens: principals and methods for their detection**. New York: Plenum Press, 1971.
- LEKE, R. et al. Antidepressivos tricíclicos: uma revisão sobre os aspectos farmacológicos e a importância do monitoramento terapêutico. **Rev Bras Toxicol**, v.17, n.2, p.51-9, 2004.
- MIRANDA, R. **Efeitos colaterais mais comuns dos antidepressivos tricíclicos no tratamento da fobia social**. Disponível em <<http://www.timidez-ansiedade.com/art/fobia-soc/a-15-antidepressivos-triciclicos-efeitos-colaterais-parte2.htm>>. Acesso em 20 de agosto de 2004.
- PRODOME. **Bula do medicamento Tryptanol e informações complementares sobre a droga e o laboratório**. Disponível em: <<http://www.prodome.com.br>>. Acesso em 27 de julho de 2007.
- ROSSIT, A.; CONFORTI-FROES, N.D.T. Suscetibilidade genética, biometabolismo e câncer. **Rev Soc Bras Cancerol**, v.4, n.1, p.51-4, 2000.
- SILVA, J.; FONSECA, M.B. Estudos toxicológicos no ambiente e na saúde humana. In: SILVA, J.; ERDTMANN, B.; HENRIQUES, J.A.P. **Genética Toxicológica**. Porto Alegre: Alcance, 2003.
- VICENTINI, V.E.P.; SILVA, M.F.; MANTOVANI. **Investigação da atividade mutagênica do Prozac em vegetal, sem e com adição de vitaminas**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA, p.22, 1999. Gramado: Rio Grande do Sul. Anais Genetics and Molecular Biology, 1999, p.766.

Enviado em: novembro de 2007.
Revisado e Aceito: dezembro de 2007.