

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS DO EXTRATO BRUTO DE COGUMELO
(*STROPHARIA CUBENSIS*) EM CAMUNDONGOS**

JOVITA BONSIPE¹
REINALDO N. TAKAHASHI²

Departamento de Farmacologia - CCB, UFSC

¹ Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biologia - UFSC.

² Pesquisador CNPq, correspondência
Coordenadoria Especial de Farmacologia - CCB, UFSC
Rua Ferreira Lima, 26
88.015 - Florianópolis - SC

RESUMO

O uso de cogumelos contendo psilocibina é crescente em diferentes partes do mundo. Entretanto a literatura científica relatando os efeitos comportamentais de extratos destes cogumelos em animais, é escassa. No presente estudo, foram examinados alguns efeitos comportamentais do extrato bruto aquoso de *Stropharia cubensis* em camundongos. A preparação reduziu a atividade locomotora, potenciou o sono barbitúrico e inibiu a agressividade induzida por isolamento social. Estes resultados preliminares indicam que o extrato de *S. cubensis*, possui ati-

vidade depressora do comportamento em camundongos, sem apresentar sinais alucinogênicos.

UNITERMOS: *S. cubensis*, comportamento, alucinôgenos, camundongos.

ABSTRACT

The use of psilocybin-containing mushrooms is increasing in different parts of world. Despite this apparent drug abuse, the behavioral aspects of the extracts of these mushrooms in animals have until now received little scientific attention. In this study, the effect of the crude aqueous extract of *Stropharia cubensis* on some behavioral tests in mice was examined. The extract reduced locomotor activity, potentiated barbiturate-induced sleeping-time and inhibited aggressive behavior in socially isolated mice. These preliminary results indicate that the extract of *S. cubensis* has a behavioral depressant effect, without evident "hallucinogenic" signs.

KEY WORDS: *S. cubensis*, behavior, hallucinogenic, mice.

Introdução

Desde a antiguidade certas sociedades primitivas já conheciam cogumelos com atividade alucinogênica que eram utilizados com finalidades médico-religiosas. A descoberta de estatuetas de pedra na forma de cogumelos em época anterior à era cristã, confirma a veneração que as antigas civilizações na América Central tinham pelos cogumelos (Badhan, 1984). Sabe-se ainda que os curandeiros Aztecas obtinham inspiração mastigando partes de cogumelos, chamados de teonanacatl ou "carne de deus". Além disso, existem relatos de que mesmo em épocas subsequentes à conquista do México haviam, entre as tribos do sudeste mexicano, ritos comunitários, que persistiram em algumas regiões até os nossos dias, empregando cogumelos (Wasson, 1957). Por outro lado, Schultes (1980) examinando espécies de cogume-

EFEITOS DO EXTRATO BRUTO DE COGUMELO

los utilizados nestes rituais, confirmou que o teonanacatl era uma espécie de basidiomiceto alucinogênico, sendo o mesmo denominado *Psilocybe mexicana*. Posteriormente, a identificação química dos princípios ativos do *P. mexicana* revelou a existência de dois constituintes: a psilocibina e seu metabólito, a psilocina (Hofmann et al., 1959). Ademais, sabe-se que os efeitos psíquicos induzidos por estas substâncias são similares àqueles causados pelo LSD (Hollister, 1964).

Provavelmente a difusão sobre o uso religioso do *P. mexicana* e a descrição dos efeitos psíquicos induzidos pela ingestão de cogumelos nos primeiros "usuários experimentais", devem ter contribuído nos dias atuais, para a procura generalizada de cogumelos com finalidades hedonísticas, inclusive em nosso meio (Badhan, 1984; Carlini, 1980). Na verdade, dada a dispersão mundial de fungos, os cogumelos contendo o mesmo princípio ativo do *P. mexicana* parecem ocorrer inclusive no Brasil (Carlini, 1980; 1983). Como a literatura científica no país investigando ação farmacológica de cogumelos é praticamente inexistente, o presente estudo investiga algumas alterações comportamentais induzidas em camundongos após a administração de diferentes doses de extrato bruto aquoso de uma espécie de cogumelo considerada alucinogênica e encontrada na região de Florianópolis, Santa Catarina.

Material e Métodos

Animais: Foram utilizados camundongos albinos machos, com 2 a 3 meses de idade e peso variando entre 20 e 30 gramas. Os camundongos criados no biotério de Farmacologia e mantidos em ambiente claro-escuro de 12 horas e em temperatura controlada (22°C) e umidade entre 60 e 70%. Água e comida foram fornecidas **ad libitum** até momentos antes das observações comportamentais, exceto, quando o procedimento exigiu outras condições.

Preparação dos extratos: Após a coleta realizada nas pastagens do interior da ilha de Santa Catarina, o fungo foi identificado pelo laboratório de Micologia (Horto Botânico - UFSC) como da espécie *Stropharia cubensis*. O material foi moído e macerado, fervido em água e filtrado 2 vezes. Em seguida, foi desidratado e calculou-se a porcentagem em peso do extrato (62%) em relação à amostra do fungo. Considerando que o uso popular de cogumelo "alucinogênico" é geralmente feito na forma de infusões, sopas ou mesmo **in natura**, as diferentes concentrações do extrato bruto de *S. cubensis* foram preparadas para a administração por via oral e/ou via intraperitoneal (i.p.). Uma análise química preliminar por cromatografia em camada delgada a detecção de alcalóides nitrogenados, foi realizada com uma pequena amostra dissolvida em éter. O teste de iodo hexa-platínico revelou-se negativo para a amostra examinada.

1) **Efeitos gerais e seleção das doses:** Grupos de 10 camundongos foram tratados com diferentes doses do extrato bruto de *S. cubensis* (30, 50, 100, 200 e 600 mg/ml, P.O. ou I.P.). Os camundongos foram individualmente alojados em gaiolas metálicas e observados a intervalos de 15 minutos por 2 horas.

Registrou-se a ocorrência dos seguintes efeitos: contorções abdominais, piloereção, ptose, agrupamento, tônus muscular (medido pela capacidade de preensão de um lápis), tremores, paralisia, temperatura, secreção salivar e nasal, diarreia, convulsões e morte, usando procedimento similar ao descrito em trabalho anterior (Takahashi et al., 1986).

2) **Teste de atividade locomotora:** Grupos de 10 camundongos cada foram tratados com três doses de extrato bruto de *S. cubensis* selecionados através do teste anterior, enquanto o grupo controle recebeu solução salina como tratamento. Imediatamente após as administrações, os animais foram individualmente colocados em caixas de atividade (Albarsch), registrando-se a locomoção espontânea através de cêculas fotoelétricas. O registro da atividade locomotora foi efetuado em sessões de

EFEITOS DO EXTRATO BRUTO DE COGUMELO

15 minutos durante 1 hora após as injeções.

3) **Potenciação de sono barbitúrico:** Quatro grupos de pelo menos 10 animais cada foram pré-tratados (i.p.) com diferentes doses do extrato bruto de *S. cubensis* ou solução controle, 30 minutos antes da administração de 50 mg/kg de tiopental sódico (i.p.). Em seguida registrou-se a duração da hipnose em segundos.

4) **Comportamento agressivo induzido por isolamento social:** Foram empregados 39 camundongos machos com 40 dias de idade mantidos em isolamento social durante 4 semanas em caixas plásticas medindo 26 x 15 x 12 cm. Após o período de isolamento, os animais foram injetados (i.p.) com solução controle ou extrato bruto. Trinta minutos depois colocou-se um camundongo intruso na caixa moradia do camundongo isolado. A duração dos períodos de luta entre residente e intruso foi registrada para a avaliação do comportamento agressivo. Este procedimento foi realizado durante 30 minutos consecutivos, subdivididos em intervalos de 10 minutos (Takahashi et al., 1984).

5) **Efeitos atáxicos:** Grupos de 10 camundongos foram avaliados no aparelho da barra rotatória. Animais que não permaneceram no aparelho por pelo menos dois períodos consecutivos de 2 minutos, foram eliminados. Os animais selecionados receberam a injeção de solução controle ou extrato bruto por via intraperitoneal. O aparelho consistia numa barra com diâmetro de 2,5 cm, subdividida em 5 compartimentos por discos com 25 cm de diâmetro (Dunham e Miya, 1957). A barra girava a uma velocidade constante de 12 r.p.m. Os animais foram testados em diferentes intervalos de tempo após a injeção (5, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos), observando-se se os mesmos permaneciam ou não na barra por 2 períodos consecutivos de 2 minutos.

6) **Teste de analgesia, método as contorções abdominais:** Neste procedimento, utilizou-se como estímulo doloroso e injeção via intraperitoneal de ácido acético 0,6%, 0,15 ml/10 g de peso corporal (Bentley et al., 1981). As substâncias tes-

tadas foram injetadas intraperitonealmente 15 minutos antes da administração do ácido acético. Imediatamente após a injeção do ácido registrou-se o número de contorções abdominais em períodos sucessivos de 2 minutos, totalizando 20 minutos de observação.

Análise Estatística

Os resultados foram analisados através da análise de variância unidirecional. O teste de Newman-Keuls foi utilizado para examinar as comparações entre as médias. As diferenças menores que 0.05 foram consideradas estatisticamente significantes.

Resultados

1) **Efeitos gerais e seleção das doses:** Neste experimento verificou-se que tanto os animais que receberam o extrato bruto de *S. cubensis* por via oral ou por via i.p. apresentaram efeitos qualitativamente similares. Assim, nas doses menores foram observadas a ocorrência de contorções abdominais e diminuição da atividade locomotora. Com as doses maiores constatou-se a tendência para o agrupamento dos animais num canto da gaiola, ptose, comprometimento do tônus muscular, diarreia e piloereção em alguns animais. Em função destes resultados selecionou-se para os demais experimentos as doses de 30, 50 e 100 mg/ml do extrato bruto de *S. cubensis* e via i.p. para a administração das soluções.

2) **Teste da atividade motora:** A figura 1 apresenta os resultados do teste de atividade locomotora. Estes dados confirmam o efeito verificado na observação comportamental geral, ou seja, uma diminuição da locomoção após a injeção de extrato bruto. Entretanto, nas doses empregadas, o efeito depressor não

EFEITOS DO EXTRATO BRUTO DE COGUMELO

foi dose-dependente.

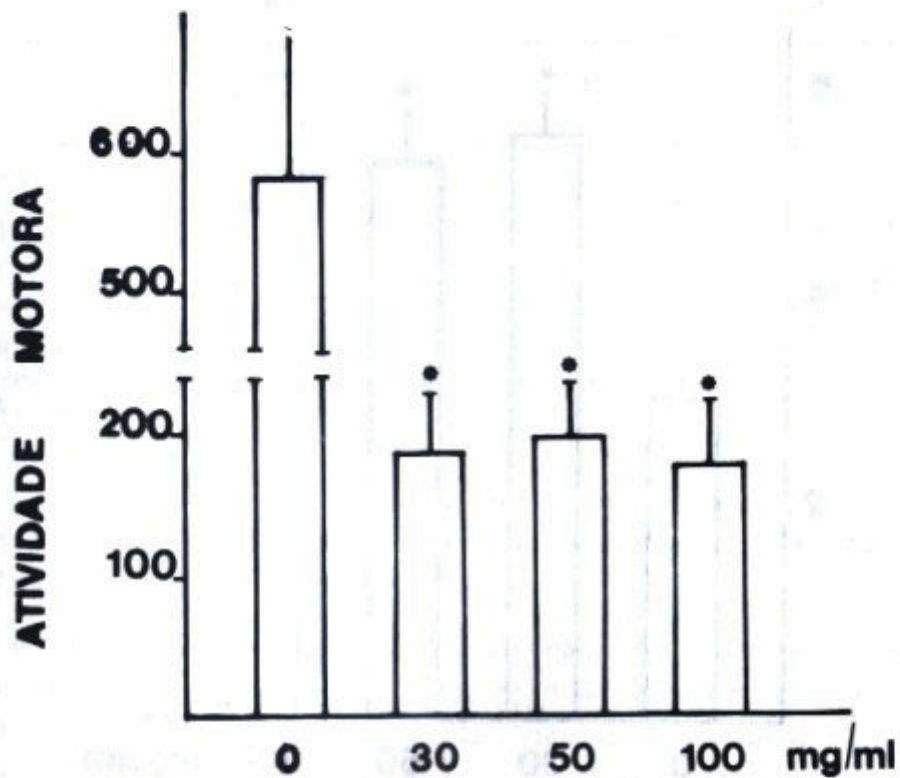


Fig. 1 - Efeitos da administração i.p. de extrato bruto de *S. cubensis* (30, 50 ou 100 mg/ml) na atividade locomotora em camundongos. As linhas verticais sobre a barra representam o erro padrão das médias.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle, teste de Newman-Keuls.

3) **Potenciação do sono barbitúrico:** Uma potenciação significativa do sono barbitúrico foi observada (Fig. 2), quando comparada ao grupo controle. Também neste caso não verificou-se um efeito dose-dependente nas doses empregadas.

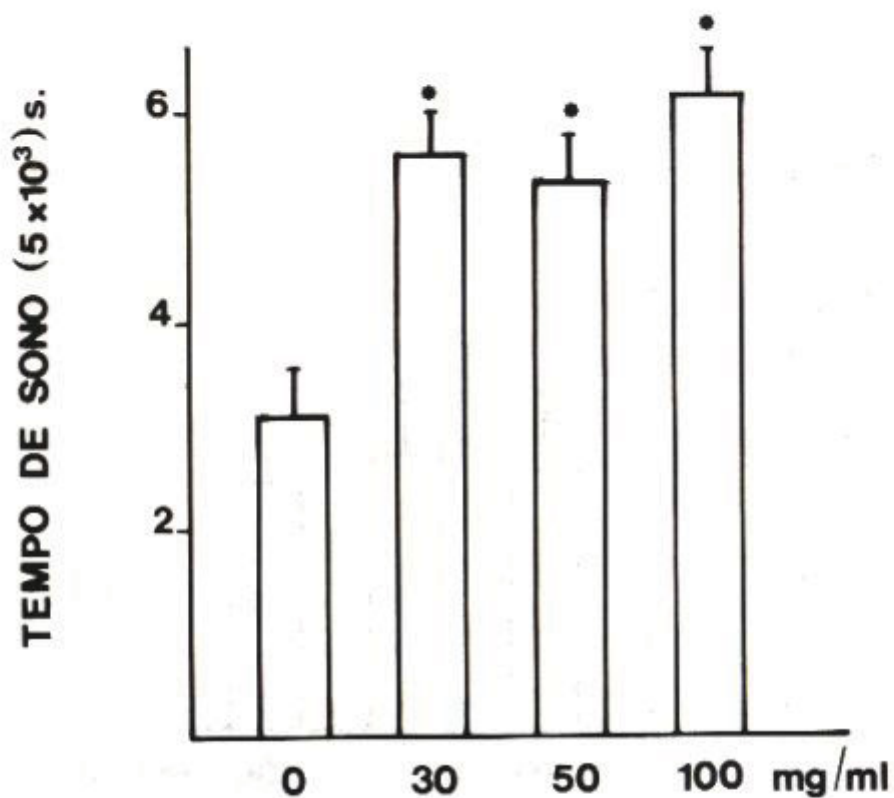


Fig. 2 - Efeitos da administração i.p. de extrato bruto de *S. cubensis* (30, 50 ou 100 ml/ml) na hipnose barbitúrica induzida por tiopental sódico 50 mg/kg, via i.p., 30 minutos após o extrato. Médias do tempo total de sono em segundos, as linhas verticais representam o erro padrão das médias.

*p < 0,05 em relação ao grupo controle, teste de Newman-Keuls.

4) **Comportamento agressivo induzido por isolamento social:** O extrato bruto de *S. cubensis* reduziu de forma significativa o tempo de luta (Tabela 1).

EFEITOS DO EXTRATO BRUTO DE COGUMELO

Tab. 1 - Efeitos da administração i.p. de extrato bruto de *S. cubensis* no tempo de luta em camundongos isolados por 4 semanas.

DROGA E DOSE (mg/ml)	TEMPO DE LUTA (SEGUNDOS) (média / ± e.p.m.)
(9) controle	819,5 ± 114,5
(10) extrato 50	442,7 ± 130,0*
(11) extrato 100	293,8 ± 62,4*

() Número total de animais.

*Difere significativamente do grupo controle, $p < 0,05$, teste de Newman-Keuls.

5) **Efeitos atáxicos:** Não foram observados efeitos significantes neste teste, sugerindo que o extrato, nas doses testadas, não afeta a coordenação motora.

6) **Teste de analgesia:** O pré-tratamento com extrato bruto intensificou a resposta de contorção à injeção i.p. de ácido acético 0,6% (Tabela 2), principalmente em animais que receberam a dose de 50 mg/ml. Este efeito sugere uma possível ação irritante do extrato na cavidade peritoneal dos camundongos confirmando inclusive as contorções notadas em animais tratados por via i.p. na observação geral.

Tab. 2 - Efeitos da administração i.p. de extrato bruto de *S. cubensis* na incidência de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6%, i.p.

DROGA E DOSE (mg/ml)	Nº TOTAL DE CONTORÇÕES ABDOMINAIS EM 20 MIN. (média / ± e.p.m.)
(10) controle	41,0 ± 3,2
(10) extrato 30	49,2 ± 2,3
(10) extrato 50	69,0 ± 5,4*
(10) extrato 100	49,5 ± 4,6

() Número total de animais.

*Difere significativamente do grupo controle, $p < 0,05$, teste de Newman-Keuls.

Discussão

Embora o uso popular da *S. cubensis* com finalidades alucinogênicas seja comum em vários países, inclusive no Brasil, e apesar das referências de que os cogumelos desta espécie possuem como constituinte a psilocibina (Badhan, 1984; Carlini, 1980), o extrato bruto aquoso de *S. cubensis* coletado na região de Florianópolis não confirmou, ao menos na análise química preliminar, a presença de alcalóides indólicos e nem apresentou nos testes psicofarmacológicos efetuados em camundongos, uma ação que mimetizasse os efeitos descritos para outros alucinógenos indólicos em animais (Corne e Pickering, 1967; Silva e Calil, 1975). Na verdade, predominaram efeitos depressores, possivelmente inespecíficos, como a redução da atividade locomotora, ataxia, a potenciação de hipnose barbitúrica e a redução do comportamento agressivo em animais socialmente isolados.

Deve ser ressaltado que a inexistência de um modelo animal para detectar uma suposta ação alucinogênica constitui séria limitação às pesquisas com este objetivo e cuja consequência pode talvez ser avaliada pela escassez de estudos existentes nesta área. Alguns autores consideram que a chamada "síndrome serotoninérgica" e o "sacudir a cabeça" (head twitch) em roedores constituem possíveis sinais induzidos por alucinógenos indólicos (Corne e Pickering, 1967; Silva e Calil, 1975). Porém, no presente estudo não se observou a ocorrência destes sinais durante o desenvolvimento dos diferentes testes comportamentais.

Outro fator que deve ser considerado nestes resultados relaciona-se com a época de colheita do material pesquisado. As amostras utilizadas foram obtidas numa única região e em apenas uma coleta. Assim, os cogumelos coletados pertenciam a um estágio inicial de desenvolvimento e sabe-se que o tamanho do corpo frutífero do fungo é importante para a detecção de substâncias ativas. Por exemplo, num estudo examinando a variação no conteúdo de psilocibina e psilocina em basidiocarpos

EFEITOS DO EXTRATO BRUTO DE COGUMELO

cultivados de *P. cubensis* foi encontrada a média de 0,71% (pe-so seco) de psilocibina (Beng e Bigwood, 1982). Desta forma não pode ser descartada a possibilidade de que nas amostras utilizadas o teor de constituintes ativos fosse extremamente reduzido.

Em suma, os resultados destes experimentos preliminares sugerem que o extrato bruto de *S. cubensis* induz predominante ação depressora nos camundongos sem apresentar sinais que caracterizassem um possível efeito alucinogênico.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Jimena Furlani (Lab. Micologia - Horto Botânico (UFSC)) pela identificação e classificação do cogumelo pesquisado, ao Renato Rogério pelo auxílio técnico e à Dra. Gina S. Morato pela leitura crítica do manuscrito.

O presente trabalho foi apresentado por Jovita Bonsiepe como conclusão de estágio supervisionado ao Departamento de Biologia - UFSC, em 23/06/88, e obteve auxílio financeiro do Funpesquisa - UFSC.

Referências Bibliográficas

- Badhan, E.R. (1984). Ethnobotany of psilocybin mushrooms, especially *Psilocybe cubensis*. *J. Ethnopharm.*, 10:243-249.
- Beng, M.W. & Bigwood, J. (1982). Psilocybin and psilocin levels in twenty species from seven genera of wild mushrooms of the pacific northwest, USA. *J. Ethnopharm.*, 5:271-285.
- Bentley, G.A.; Newton, S.H. & Starr, J. (1981). Evidence for an action of morphine and the enkephalins on sensory nerve endings in the mouse peritoneum. *Brit. J. Pharmacol.*, 73: 325-332.
- Carlini, E.A. (1980). Fungos alucinogênicos e *Cannabis sativa*. *J. Bras. Psiq.*, 29:365-372.

- Carlini, E.A. (1983). Efeitos psicotr6picos de plantas brasileiras. **Ci6n. e Cult.**, 35:444-450.
- Corne, S.J. & Pickering, R.W. (1967). A possible correlation between drug-induced hallucinations in man and a behavioral response in mice. **Psychopharmacologia**, 11:65-78.
- Dunham, N.W. & Miya, T.S. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. **J. Amer. Pharm. Ass.**, 46:208-209.
- Hofmann, A.; Heim, R.; Brack, A.; Kobel, H.; Frig, A.; Ott, H.; Petrzikla, T. & Troxler, F. (1959). Psilocybin and psilocin, two psychoactive components of the Mexican intoxicating mushroom. **Helvetica Chem. Acta.**, 42:1557-1572.
- Hollister, L.E. (1964). Chemical psychosis. **Ann. Rev. Med.**, 15:203-214.
- Silva, M.T.A. & Calil, H.M. (1975). Screening hallucinogenic drugs: systematic study of three behavioral tests. **Psychopharmacologia**, 42:162-171.
- Schultes, R.E. & Hofmann, A. (1980). **The botany and chemistry of hallucinogens**, 2 edn, Thomas, Springfield.
- Takahashi, R.N.; de Lima, T.C.M. & Morato, G.S. (1984). Effects of ketamine on experimental animal models of aggression. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, 17:171-178.
- Takahashi, R.N.; de Lima, T.C.M. & Morato, G.S. (1986). Pharmacological actions of tannic acid, II. Evaluation of CNS activity in animals. **Planta Medica**, 4:247-342.
- Wasson, R.G. (1957). Seeking the magic mushroom. **Life**, 42:100-120.