



Estudo de Toxicidade e Eficácia em Ratos Wistar de Produto Fitoterápico Usado como Sedativo e/ou Hipnótico

Fernanda Bastos de MELLO ^{1,2*}, Augusto LANGELOH ¹ & João Roberto Braga de MELLO ¹

¹ Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmento Leite 500, Porto Alegre 90046-900 RS, Brasil

² Universidade Estadual do Rio Grande do Sul, Rua 7 de Setembro, 1156 - Centro - Porto Alegre, RS CEP 90.010-191, Brasil

RESUMO. A formulação fitoterápica Sonotabs®, contendo extrato seco de *Passiflora incarnata* (“maracujá”), extrato seco de *Salix alba* (“salgueiro”) e extrato de *Crataegus oxycantha* (“crataegus”) foi investigada quanto aos potenciais efeitos tóxicos quando administrada por via oral (gavagem) durante toda gestação de ratos Wistar, em dosagem 10 vezes maior que a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos. Foram avaliados os efeitos sobre a gestação, sobre os fetos na vida intra-uterina e sobre o desenvolvimento pós-natal das proles até o desmame. A eficácia da formulação fitoterápica foi avaliada pela mensuração da atividade locomotora-exploratória das ratas, medida nos testes em campo aberto e potencialização do sono barbitúrico pelo pentobarbital sódico, após a administração da dose preconizada para seres humanos. Os resultados obtidos revelaram que a formulação fitoterápica testada não provoca efeitos adversos nas ratas e não reduz sua fertilidade, não interferindo no tamanho das ninhadas nem no desenvolvimento pós-natal dos filhotes nascidos, quando tratadas diariamente durante toda a gestação com dose 10 vezes superior à dose terapêutica proposta para uso em humanos. Na avaliação da eficácia, os ratos tratados com a formulação fitoterápica apresentaram redução significativa na atividade ambulatoria (34,6%) e na atividade exploratória (34,5%). O tempo até a perda do reflexo de endireitamento não diferiu entre os grupos controle e tratado com o fitoterápico, porém, houve aumento significativo no tempo de sono (20%) induzido pelo pentobarbital sódico. Os resultados confirmam a eficácia da formulação fitoterápica como sedativa e/ou hipnótica.

SUMMARY. “Study of the Toxicity and Efficacy in Wistar Rats of a Phytoterapic Used as Sedative and/or Hypnotic”. The phytoterapic Sonotabs® composed by dry extracts of *Passiflora incarnata* (“maracujá”), *Salix alba* (“salgueiro”) and *Crataegus oxycantha* (“crataegus”) was investigated from the potential of toxicological effects when orally administered during all the pregnancy to Wistar rats, ten times the prescribed dosage to humans. The gestational, fetal and post-natal effects were evaluated. The phytoterapic efficacy was investigated by measuring both locomotor and exploratory activity in male rats, after the oral administration of the human prescribed dose, in open-field study and barbituric (sodium pentobarbital) sleeping time. The results indicated that the phytoterapic, in the tested doses and treatment duration, didn't cause any adverse effect in pregnant rats nor in the fertility. The litter size and post-natal development were not adversely affected. The efficacy evaluation shows significant reduction in ambulatory activity (34,6%) and exploratory activity (34,5%) in the phytoterapic treated group. The sleeping time induced by sodium pentobarbital was significantly increased (20%). The results indicate the efficacy of the phytoterapic as sedative and/or hypnotic.

PALAVRAS CHAVE: Crataegus, *Crataegus oxycantha*, Fitoterápico, maracujá, *Passiflora incarnata*, Ratos Wistar, Salgueiro, *Salix alba*, Sedativo.

KEY WORDS: Crataegus, *Crataegus oxycantha*, Maracujá, *Passiflora incarnata*, Phytoterapic, *Salix alba*, Salgueiro, Sedative, Wistar rats.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: jmello@gabinete.ufrgs.br

10. Bandelow, B., J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper & H.J. Moller (2002) *World J. Biol. Psychiatry*. **3**: 171-99.
11. Tyrer, P. (1989) "*Psychopharmacology of anxiety*". Oxford: Oxford University Press. 255-81.
12. Goa, K.L. & A. Ward (1986) *Drugs*. **32**: 114-29.
13. Simões, C.M.O., E.P. Schenkel, G. Grosmann, J.C.P. Mello, L.A. Mentz & P.R. Petrovick (2003) "*Farmacognosia: da planta ao medicamento*". Ed. UFRGS. Porto Alegre, Brasil.
14. Sopranzi, N, G. DeFeo, G. Mzzanti & L. Tolu (1990) *Clin. Ter.* **132**: 329-33.
15. Speroni, E. & Minghetti (1988) *Planta Med.* **54**: 488-91.
16. Wolfman, C., H. Viola, A. Paladini, F. Dajas & J.H. Medina (1994) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **47**: 1-4.
17. Lutomski, J., B. Malek & L. Rybacka (1975) *Planta Med.* **27**: 112-121.
18. Ribeiro, R.A., F. Barros, M.M. Mello, C. Muniz, S. Chieia, M.G. Wanderley, C. Gomes & G. Trolin (1988) *J. Ethnopharmacol.* **24**: 19-29.
19. Hanus, M., J. Lonfon & M. Mathieu (2004) *Curr. Med. Res. Opin.* **20**: 63-71.
20. Fehri, B., J.M. Aiache, K. Boukef, A. Memmi & B. Hizaoui (1991) *J. Pharm. Belg.* **46**: 165-75.
21. Ammon, H.P. & M. Handel (1981) *Planta Med.* **43**: 105-20.
22. Rigelsky, J.M. & B.V. Sweet (2002) *Am. J. Health Syst. Pharm.* **59**: 417-22.
23. Dhawan, K., S. Kumar & A. Sharma (2002) *J. Altern. Complement. Med.* **8**: 283-91.
24. Dhawan, K., S. Dhawan & S. Chhabra. (2003) *J. Pharm. Pharm. Sci.* **6**: 215-22.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2004) Resolução n. 90, 16 de março de 2004: *Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos*. Brasília.
26. Broadhurst, P.I. (1960) "Experiments in psychogenetics" In: Eisenk, H.J. *Experiments in Personality*, Routledge and Kegan Paul, London, págs. 31-71.
27. Callegari-Jacques, S.M. (2004) "*Bioestatística princípios e aplicações*". São Paulo: Artmed Ed.S.A.
28. Zar, J.H. (1999) "*Biostatistical analysis*" Ed. New Jersey: Prentice Hall.
29. Laponni, J.C. (2000) "*Estatística usando o Excel*". Ed. Laponni Treinamento.
30. Capasso, A & L. Sorrentino (2005) *Phytomedicine* **12**: 39-45.
31. Oga, S. (1996) "*Fundamentos de Toxicologia*" São Paulo: Atheneu.
32. Osweiler, G.D. (1998) "*Toxicologia Veterinária*". Porto Alegre: Artes Médicas.
33. Stevens, K.R. & M.A. Gallo (1989) "Practical considerations in the conduct of chronic toxicology studies". In: Hayes, A.W. *Principels and Metbodos of Toxicology*, 2nd. ed. Raven Press, New York, págs 237-50.
34. Lapa, A.J. (1999) "Farmacologia e toxicologia de produtos naturais". In: Simões, C.M.O. *Farmacologia da planta ao medicamento*. Florianópolis: Editora da UFSC, págs. 181-96.
35. Mello, F.B. (2001) "Estudo dos efeitos de *Lantana camara* (Verbenaceae) sobre a fertilidade e reprodução de ratos". Dissertação de Mestrado em Ciências Veterinárias, PPGCV, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
36. Mello, J.R.B., A. Langeloh, G. Habermehl, H.C. Krebs, M.J.M. Batatinha, C.R.C. Almeida, F.C. Bastos, M. Bassani, C. Baruffaldi, F. Alveres, F., D. Francisco & R. Kummer. (1997) *Arquivos da Faculdade de Veterinária UFRGS* **25**: 34-42.
37. Solecki R., B. Bergmann, H. Burgin, *et al.* (2003) *Reprod. Toxicol.* **17**: 625-37.
38. No authors listed (2005) *Prescrire Int.* **14**: 104-7.
39. Fisher, A. A., P. Purcell & LeCouteur, D.G. (2000) *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **38**: 63-6.
40. Solbakken, A.M., G. Rorbakken & T. Gundersen (1997) *Tidsskr. Nor. Laegeforen* **117**: 1140-41.
41. Santos, K.C., C.A. Santos & R.M. Oliveira (2005) *J. Ethnopharmacol.* **100**: 306-9.
42. Kumar, S., G.R. Tonn, E. Kwan, C. Hall, W. Riggs, J.E. Axelson, D.W. Rurak (1997) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **282**: 617-32.
43. Rurak, D.W., M.R. Wright & J.F. Axelson (1991) *J. Dev. Physiol.* **15**: 33-44.
44. Leonard, B.E. (1982) *Arch. Toxicol.* **5**: 48-58.
45. Maruo, V.M., M.M. Bernardi & H.S. Spinosa (2003) *Phytomedicine* **10**: 48-52.
46. Lazarini, C.A., R.Y. Lima, A.P. Guedes & M.M. Bernardi (2004) *Neurotoxicol. Teratol.* **26**: 607-14.