

## Estudo de Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápico Contendo *Gentiana lutea*, *Rheum palmatum*, *Aloe ferox*, *Cynara scolymus*, *Atropa belladonna*, *Peumus boldus* e *Baccharis trimera*

João R.B. MELLO <sup>1\*</sup>, Fernanda B. MELLO <sup>2</sup> & Augusto LANGELOH <sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Universidade Estadual do Rio Grande do Sul

**RESUMO.** A formulação fitoterápica contendo *Gentiana lutea*, (genciana), *Rheum palmatum* (ruibarbo), *Aloe ferox* (aloé), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Atropa belladonna* (beladona), *Peumus boldus* (boldo) e *Baccharis trimera* (carqueja) (Gotas Preciosas<sup>®</sup>) foi investigada quanto aos potenciais efeitos tóxicos em doses repetidas quando administrada por via oral (gavagem) a ratos e ratas Wistar (machos por 30 dias e fêmeas por 44 dias, correspondendo à gestação e lactação). Nos estudos a dosagem diária usada foi 10 vezes maior que a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos. Foram avaliados os sinais tóxicos de caráter geral, efeito sobre a deambulação, comportamento, alterações de ritmo e frequência respiratória, além das seguintes variáveis: avaliação da massa corporal, consumo de alimento e água, hemograma completo, análise bioquímica de sangue, exame anátomo-patológico com determinação da massa dos órgãos internos. Nas ratas, foram ainda avaliados: número e massa corporal de filhotes nascidos, natimortos, mortes perinatal, malformações macroscópicas externas, desenvolvimento ponderal dos filhotes até o desmame, características de desenvolvimento geral, massa dos órgãos internos das fêmeas e dos filhotes. Os resultados, interpretados em conjunto, mostraram que a formulação fitoterápica investigada (Gotas Preciosas<sup>®</sup>), não causou efeitos tóxicos quando administrado por via oral em doses repetidas durante 30 dias nos ratos e 44 dias nas ratas Wistar, incluindo gestação e lactação, em dose 10 vezes maior que a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos. A formulação fitoterápica pode ser considerada relativamente inócua.

**SUMMARY.** "Pre-Clinic Toxicological Study of a Phytoterapic Containing *Gentiana lutea*, *Rheum palmatum*, *Aloe ferox*, *Cynara scolymus*, *Atropa belladonna*, *Peumus boldus* and *Baccharis trimera*". The phytotherapeutic formulation constituted by *Gentiana lutea*, *Rheum palmatum*, *Aloe ferox*, *Cynara scolymus*, *Atropa belladonna*, *Peumus boldus* and *Baccharis trimera* (Gotas Preciosas<sup>®</sup>) was investigated from the potential of toxicological effects when orally administered to male for 30 days and female Wistar rats for 44 days, during the pregnancy and lactation. The daily oral dose was ten times the prescribed dosage to humans. The general signs of toxicity, locomotion, behavior, respiratory rate and rhythm were evaluated. Body weight, food and water intake, hematological and biochemical blood analysis, anatomopathological evaluation and visceral weight were measured. In female rats the litter size and weight, stillborn, perinatal deaths, external macroscopic malformations, ponderal development until to wean, general development and visceral weight were also investigated. The results interpreted as a whole revealed the absence of toxicological effects to the phytotherapeutic investigated (Gotas Preciosas<sup>®</sup>) when administered for 30 days to male and 44 days to female Wistar rats, including pregnancy and lactation, in a dose equivalent to 10 times the human dose. The phytotherapeutic can be considered relatively innocuous.

### INTRODUÇÃO

Dispepsia é definida como a presença de dor ou desconforto, persistente ou recorrente, localizada no abdômen superior (epigástrico), podendo ser secundária a uma ampla variedade de

doenças orgânicas, sendo que em aproximadamente 60% dos casos, não é possível identificar a causa <sup>1</sup>. A importância de intervenções farmacológicas no tratamento de pacientes com dispepsia é difícil de ser estabelecida, pois em ge-

**PALAVRAS CHAVE:** *Aloe ferox*, *Atropa belladonna*, *Baccharis trimera*, *Cynara scolymus*, *Fitoterápico*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rheum palmatum*.

**KEY WORDS:** *Aloe ferox*, *Atropa belladonna*, *Baccharis trimera*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *phytotherapeutic*, *Rheum palmatum*.

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

ral os ensaios têm vieses e há elevada taxa de resposta a placebo. Não existe ainda base racional para escolha de um agente específico no tratamento da dispepsia. Em geral o tratamento é realizado com agentes pró-cinéticos e anti-secretores<sup>1</sup>. Várias formulações fitoterápicas contendo uma ou mais plantas em sua composição tem sido empregadas terapêuticamente no tratamento da dispepsia. Muitas das plantas utilizadas apresentam em sua composição princípios ativos cuja ação farmacológica se enquadra como pró-cinéticos e anti-secretórios. A utilização de formulações fitoterápicas como alternativa terapêutica, todavia, esbarra na questão da segurança de sua utilização. O intenso apelo comercial advindo do forte movimento cultural de naturalistas aqueceu, em todo o mundo, o consumo de plantas medicinais. Entretanto não tem havido respeito aos limites de uso dos fitoterápicos, não sendo fornecidas as informações sobre efeitos colaterais, e o consumo de plantas representa cada vez mais um risco para a saúde humana<sup>2</sup>.

No Brasil, resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 16 de março de 2004 determinaram a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos<sup>3,4</sup>. As resoluções RE 88 e RE 90, fornecem referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos e, tratam dos detalhes para a realização dos estudos de toxicidade, respectivamente.

O presente estudo teve por objetivo investigar a formulação fitoterápica contendo *Gentiana lutea* (genciana), *Rheum palmatum* (ruibarbo), *Aloe ferox* (aloe), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Atropa belladonna* (beladona), *Peumus boldus* (boldo) e *Baccharis trimera* (carqueja) (Gotas Preciosas®) quanto aos potenciais efeitos tóxicos em doses repetidas quando administrada por via oral a ratos (30 dias) e ratas Wistar (por 44 dias, correspondendo à gestação e lactação), tendo por base as exigências da ANVISA, para a permissão de fabricação e comercialização de fitoterápicos<sup>3</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Foram utilizados 40 ratos albinos Wistar, 20 fêmeas com massa corporal inicial de  $234 \pm 8$  g e 20 machos com massa corporal inicial de  $299,5 \pm 9,5$  g, provenientes do Centro de Criação e Experimentação de Animais de Laboratório da UFRGS (CREAL). Os animais foram mantidos no biotério Setorial do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas

da Saúde (ICBS), com condição controlada de umidade, temperatura ( $21 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2$ ) e ciclo de claro/escuro de 12 h (claro das 9 às 21h). Foram alimentados com ração comercial própria para a espécie (Nuvilab CR1 Ratos, Nuvital, PR) e água *ad libitum* durante o período experimental, sendo aclimatados às condições do Biotério Setorial por um período mínimo de 15 dias.

Manutenção, alimentação, tratamento e eutanásia dos animais experimentais obedeceram normas éticas recomendadas, segundo as boas práticas de laboratório (BPL - NIT - DICLA - INMETRO). A eutanásia foi realizada com tiopental sódico ( $50 \text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ ) por via intraperitoneal seguida de exanguinação.

### Composição quali-quantitativa do fitoterápico

Na Tabela 1 se descreve a composição do fitoterápico Gotas Preciosas® fabricado e fornecido por Hertz Medicamentos (Porto Alegre/RS), estando dentro do prazo de validade.

Extrato fluido de genciana ( <i>Gentiana lutea</i> )	0,006 ml
Extrato fluido de ruibarbo ( <i>Rheum palmatum</i> )	0,006 ml
Tintura de aloe ( <i>Aloe ferox</i> )	0,030 ml
Tintura de alcachofra ( <i>Cynara scolymus</i> )	0,030 ml
Tintura de beladona ( <i>Atropa belladonna</i> )	0,030 ml
Tintura de boldo ( <i>Peumus boldus</i> )	0,030 ml
Tintura de carqueja ( <i>Baccharis trimera</i> )	0,030 ml
Excipiente qsp.	1,00 ml

**Tabla 1.** Composição do fitoterápico Gotas Preciosas®. Frasco com 30ml do produto fitoterápico. Excipiente: álcool etílico, metilparabeno, propilparabeno, água desionizada.

### Estabelecimento da dose de ensaio, preparo e administração

Considerando que a dose terapêutica máxima diária proposta para seres humanos é 150 gotas, foi calculado que a dose a ser ingerida por um adulto médio (70 kg) seria de  $2,14 \text{ gotas}\cdot\text{kg}^{-1}$  da formulação fitoterápica Gotas Preciosas®. Conforme estudo piloto, foi fixada a dose diária de estudo como sendo 10 vezes a preconizada para uso em humanos, equivalente a  $1,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  da formulação fitoterápica. O volume foi completado com água destilada até  $10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ , para a administração nos animais.

Levando em conta que a formulação fitoterápica Gotas Preciosas® deve ser empregada por via oral, esta via foi eleita para a administração nos ratos, sendo administrada por gavagem com sonda flexível. O grupo controle foi tratado com o veículo (água destilada), no mesmo volume que o grupotratado com a formulação fitoterápica.

### **Estudos realizados nas ratas gestantes**

As ratas, mantidas em gaiolas com cinco animais, foram diariamente transferidas para uma gaiola contendo um rato macho experiente, não tratado, na proporção de 3 fêmeas: 1 macho. A transferência ocorreu nas duas últimas horas do período de escuro (entre 7 e 9 horas da manhã). Ao final desse período as fêmeas que apresentavam tampão vaginal ou espermatozóides no esfregaço vaginal eram separadas em gaiolas individuais, sendo este considerado o início da gestação (dia zero). A partir de então passaram a receber diariamente a preparação fitoterápica (n = 10 fêmeas) ou veículo (n = 10 fêmeas), durante toda a gestação (21 a 22 dias) e lactação (22 dias).

Diariamente foram avaliados o desenvolvimento ponderal e o consumo de água e ração, alterações de comportamento, consciência e disposição, avaliação da atividade do sistema locomotor, musculatura esquelética e reflexos e, avaliação da atividade autonômica. No dia do parto e a partir de então foram avaliados o número e massa corporal dos filhotes, presença de natimortos, mortes peri-natais, alterações macroscópicas externas nos filhotes, desenvolvimento ponderal individual dos filhotes até o desmame, avaliação das características de desenvolvimento geral como: descolamento das orelhas, aparecimento de penugem, erupção dos incisivos, aparecimento dos pelos, abertura dos olhos e descida dos testículos. No desmame foram avaliados a massa corporal das ratas lactantes e dos filhotes, o número de filhotes desmamados, a massa dos órgãos das ratas (coração, fígado, ovários, pulmões e rins), e o aspecto visual das demais vísceras.

### **Estudos realizados no ratos**

Os ratos machos foram tratados diariamente com a formulação fitoterápica (n = 10) ou veículo (n = 10), por um período de 30 dias. As observações realizadas foram semelhantes às procedidas com as fêmeas gestantes. A massa relativa de órgãos incluiu fígado, rins, coração, pulmões, testículos, epidídimos, vesícula seminal e próstata.

Hemograma completo e análise bioquímica de sangue, compreendendo determinação de ALT, AST, bilirrubina total, colesterol total, creatinina, fosfatase alcalina, glicose, proteínas totais e triglicerídeos, foram procedidos do sangue de todos os animais de cada grupo, coletados no último dia de tratamento. As determinações bioquímicas foram realizadas mediante Kits Labtest (MG) de metodologia cinética e colorimétrica, com leitura em aparelho Espectrofotômetro SB 190, Marca Celm (SP).

### **Análise estatística**

A metodologia utilizada para análise estatística incluiu teste t de Student <sup>5,6</sup>. Todas as variáveis respeitaram os valores estatisticamente significativos, com uma confiança de 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Os programas utilizados para efetuar a análise estatística foram SPSS *for Windows* 8.0 e EXCEL 4.0 <sup>7</sup>.

### **RESULTADOS**

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos com as ratas e suas proles tratadas com Gotas Preciosas<sup>®</sup> e controle durante toda a gestação e lactação (44 dias). As ratas não apresentaram alterações comportamentais, de deambulação, de frequência e ritmo respiratório. Não houve interferência significativa sobre a gestação. As ratas pariram no período previsto para a espécie (21 a 22 dias), filhotes em número e massa corporal normais, não significativamente diferente das fêmeas usadas como controle, tratadas com água destilada. O desenvolvimento ponderal, consumo de água e ração, indicadores de toxicidade sistêmica, também não apresentaram alterações estatisticamente significativas.

O acompanhamento do desenvolvimento pós-natal da prole nascida das ratas tratadas durante a gestação e amamentação não mostrou diferença em relação a prole nascida das ratas controle (Tabelas 2 e 3). A avaliação anatomo-patológica não revelou alterações macroscópicas nos órgãos examinados. A massa relativa dos órgãos, relacionada com a massa corporal por ocasião da eutanásia não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação aos órgãos dos animais controle (Tabela 2).

Os resultados referentes ao tratamento dos machos, em doses repetidas de 1,1 ml.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> de Gotas Preciosas<sup>®</sup> (equivalente a 10 vezes a dose preconizada para uso em humanos), per os, durante 30 dias estão resumidos na Tabela 4. Não foram observadas alterações estatisticamente significativas no grupo tratado com a formulação fitoterápica comparado com o controle, quanto ao desenvolvimento ponderal, consumo de água e ração e massa relativa de órgãos. As flutuações em torno do valor normal não excederam as médias históricas obtidas em nosso Laboratório. Não foram detectadas alterações morfológicas nos órgãos internos avaliados, cuja massa relativa não diferiu estatisticamente do controle.

Os valores de hemograma e bioquímica sanguínea dos ratos estão resumidos nas Tabelas 5 e 6, respectivamente. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos de animais tratados com o fitoterá-

N		Controle	Gotas Preciosas®
		10	10
Massa Corporal (g)	Inicial	234,5 ± 7,9	241,9 ± 8,3
	Final da gestação	351,4 ± 9,6	344,5 ± 10,3
	Final da lactação	246,0 ± 7,2	249,6 ± 6,8
Ganho percentual de durante a gestação	Massa corporal	50,2 ± 1,8	43,0 ± 3,4
	Consumo médio	9,1 ± 0,3	8,3 ± 0,2
	Ração (g)	15,6 ± 0,4	15,9 ± 0,4
Implantações	Água (ml)	11,3 ± 0,5	11,9 ± 0,5
	Nº de corpos lúteos	13,5 ± 0,5	13,1 ± 0,6
	Nº de filhotes /fêmea	11,3 ± 0,5	11,9 ± 0,5
Massa dos filhotes (g)	Vivos	11,3 ± 0,5	11,9 ± 0,5
	Mortos <sup>a</sup>	Nihil	Nihil
	Machos	6,4 ± 0,7	7,3 ± 0,5
	Fêmeas	4,3 ± 0,6	4,6 ± 0,4
	Malformados	Nihil	Nihil
	Ao nascer	6,0 ± 0,10	5,9 ± 0,12
Massa proporcional dos órgãos internos das ratas <sup>b</sup>	No desmame	32,0 ± 1,8	33,1 ± 0,9
	Coração	0,388 ± 0,018	0,427 ± 0,025
	Fígado	5,056 ± 0,225	4,792 ± 0,119
	Ovários	0,017 ± 0,003	0,016 ± 0,002
	Pulmões	0,572 ± 0,022	0,566 ± 0,024
	Rim direito	0,350 ± 0,01	0,403 ± 0,013
	Rim esquerdo	0,350 ± 0,21	0,373 ± 0,009

**Tabela 2.** Variáveis obtidas de ratas e suas proles. As ratas foram tratadas *per os* com Gotas Preciosas® em dose equivalente a 10 vezes a dose preconizada para uso em humanos ou com água destilada (controle) durante a gestação e lactação. São apresentadas médias ± erro padrão da média (epm) do número N de observações. <sup>a</sup> número de filhotes natimortos. <sup>b</sup> (massa do órgão / massa do animal) x 100.

pico Gotas Preciosas® e os obtidos nos animais controle. Comparados com os valores históricos do nosso Laboratório e, com os parâmetros normais para a espécie, os resultados estiveram dentro dos valores fisiológicos <sup>8-12</sup>.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A utilização de plantas com fins medicinais, para o tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática médica da humanidade <sup>2</sup>. Esta afirmação é particularmente verdadeira quando o objetivo do uso de plantas se estabelece para o tratamento de distúrbios digestivos. Nessa linha, preparações fitoterápicas contendo um número variável de plantas tem sido empregadas em decorrências dos preconizados efeitos sobre a cinética e a secreção digestivas <sup>13,14</sup>. O reconhecimento de benefícios na utilização de fitoterápicos no tratamento de perturbações digestivas não deve deixar de lado os cuidados com as possíveis reações adversas e toxicidade das preparações. A preparação fitoterápica contendo *Gentiana lutea*, (*genciana*), *Rheum palmatum* (*ruibarbo*), *Aloe ferox* (*aloé*), *Cynara scolymus*

Parâmetro (período normal)	Controle	Gotas Preciosas®
Descolamento auricular (até o 3º dia de vida)	100%	85,7%
(depois do 3º dia)		14,3%
Aparecimento de penugem (até o 5º dia de vida)	100%	100%
Erupção dos incisivos (até o 9º dia de vida)	100%	100%
Aparecimento de pêlos (até o 8º dia de vida)	100%	100%
Abertura dos olhos (até o 14º dia de vida)	100%	94,1%
(até o 15º dia de vida)		5,9%
Descida dos testículos (até o 17º dia de vida)	100%	100%

**Tabela 3.** Características de desenvolvimento das proles de ratas, acompanhadas até o desmame. As ratas gestantes foram tratadas durante a gestação e a lactação, *per os*, com o equivalente equivalente a 10 vezes a dose preconizada para uso em humanos de Gotas Preciosas®. O grupo controle foi tratado com água destilada pela mesma via e dosagem.

	Controles	Gotas Preciosas
Massa inicial (g)	320,4 ± 4,8	299,5 ± 9,5
Massa final (g)	367,9 ± 5,5	346,2 ± 9,1
Ganho (%)	14,9 ± 1,3	15,8 ± 1,7
Consumo médio de ração (g/%)	7,35 ± 0,09	7,5 ± 0,11
Consumo médio de água (ml/%)	11,9 ± 1,6	11,7 ± 0,19
<b>Massa relativa</b>		
Fígado	4,05 ± 0,21	3,68 ± 0,11
Rim direito	0,3423 ± 0,0105	0,3313 ± 0,0073
Rim esquerdo	0,3407 ± 0,0092	0,3313 ± 0,0064
Coração	0,3338 ± 0,0102	0,3505 ± 0,0159
Pulmões	0,4994 ± 0,0128	0,5071 ± 0,0192
Testículo direito	0,3981 ± 0,0086	0,4238 ± 0,0140
Testículo esquerdo	0,3978 ± 0,0053	0,4230 ± 0,0129
Epidídimo direito	0,1667 ± 0,0037	0,1685 ± 0,0050
Epidídimo esquerdo	0,1598 ± 0,0042	0,1738 ± 0,0068
Vesícula seminal	0,1597 ± 0,0045	0,1899 ± 0,0108
Próstata	0,1476 ± 0,0114	0,1448 ± 0,0093

**Tabela 4.** Variáveis mensuradas de ratos machos tratados com o equivalente a 10 vezes a dose preconizada para uso em humanos de Gotas Preciosas®, *per os*. Esta dosagem corresponde a 10 x a dose terapêutica proposta para o uso em humanos. O grupo controle foi tratado com água destilada pela mesma via. A massa dos principais órgãos internos refere-se à massa relativa, calculada como [(Massa do órgão/massa corporal) x 100]. São apresentadas médias ± erro padrão da média de 10 observações por grupo.

	Controle (n = 10)	Gotas Preciosas® (n = 10)
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )	5,4 ± 0,3	6,0 ± 0,3
Hemoglobina (g/100 ml)	10,7 ± 0,6	12,0 ± 0,8
Hematócrito (%)	31,4 ± 1,6	35,4 ± 1,8
VGM (U)	58,5 ± 0,2	59,0 ± 0,2
CHGM (%)	33,9 ± 0,7	33,7 ± 0,9
<b>Leucograma</b>		
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	4420,0 ± 422,6	3600,0 ± 221,4
Neutrófilos (%)		
mielócitos	0	0
metamielócitos	0	0
núcleos em bastão	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
núcleo segmentado	50,8 ± 3,0	44,6 ± 4,6
Eosinófilos (%)	3,9 ± 1,0	3,4 ± 1,3
Basófilos (%)	0	0
Linfócitos (%)	42,0 ± 2,58	42,8 ± 2,7
Monócitos (%)	3,9 ± 0,9	9,0 ± 3,9
Plasmócitos (%)	0	0

**Tabela 5.** Resultados de hemogramas de ratos controle (tratados com água destilada) e tratados com dosagem equivalente a 10 x a dosagem terapêutica de humanos, de Gotas Preciosas®, durante 30 dias por via oral. São apresentadas médias ± epm. VGM = volume globular médio. CHGM = concentração de hemoglobina globular média.

(alcachofra), *Atropa belladonna* (beladona), *Peumus boldus* (boldo) e *Baccharis trimera* (carqueja) (Gotas Preciosas®), recomendada para tratamento de distúrbios digestivos, em particular dispepsia, teve em nossos experimentos a avaliação recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde do Brasil (ANVISA), com relação à toxicidade pré-clínica <sup>3,4</sup>.

Há registro de efeitos adversos para cada uma das plantas usadas na preparação fitoterápica, o que reforça a necessidade da avaliação em conjunto. *Gentiana lutea* (genciana), que apresenta entre seus constituintes glicosídeos (genciopirina), amarogencianina, fenóis, alcalóides, xantonas e pectina, registra para o consumo elevado a ocorrência de cefaléia e vômito <sup>15</sup>. Antraquinonas e oxalatos estão presentes em

	Controle (n = 10)	Gotas Preciosas® (n = 10)
LT (U/L)	65,9 ± 19,8	74,1 ± 16,7
AST (U/L)	61,4 ± 4,9	60,1 ± 4,6
Bilirrubina total (mg/dl)	0,4 ± 0,1	0,39 ± 0,1
Colesterol total (mg/dl)	69,5 ± 12,1	67,7 ± 7,5
Creatinina (mg/dl)	0,4 ± 0,1	0,39 ± 0,06
Fosfatase alcalina (U/L)	34,9 ± 14,1	38,2 ± 13,2
Glicose (mg/dl)	98,3 ± 8,3	116,3 ± 9,6
Proteínas totais (g/dl)	6,7 ± 0,3	6,3 ± 0,3
Triglicérides (mg/dl)	51,5 ± 11,0	46,8 ± 7,2

**Tabela 6.** Resultados dos exames bioquímicos de sangue de ratos controles (tratados com água destilada) e ratos tratados com Gotas Preciosas®, numa dosagem 10 x a dosagem terapêutica de humanos, durante 30 dias, por via oral. São apresentadas as médias ± epm.

*Rheum spp.* (ruibarbo), sendo responsáveis pelos efeitos terapêuticos ligados ao aparelho digestivo e também aos efeitos tóxicos. Os principais efeitos tóxicos relatados são cálculos renais, insuficiência renal, náusea, anúria, vômito, dor abdominal, hemorragias, lesão hepática, perda eletrolítica, redução da atividade cardíaca, arritmias cardíacas, mutagenicidade, carcinogenicidade<sup>16</sup>. *Aloe ferox* (aloé ou babosa) é uma planta bastante estudada do ponto de vista de seus constituintes químicos, entre as mais de 130 substâncias identificadas destacam-se: alcalóides, antraquinonas, antronas, derivados benzênicos, cromonas, cumarinas, piranos, pironas, flavonóides, esteróides entre outros<sup>17</sup>. Estão descritos como seus efeitos colaterais: dor abdominal, diarreia intensa, hipocalemia, irritação intestinal, hipotensão, hipotermia, podendo os casos de intoxicação aguda levar à morte<sup>18</sup>. *Cynara scolymus* (alcachofra) tem entre seus constituintes químicos a cinarina, ácido clorogênico, ácido caféico, mucilagem, pectina, tanino, ácidos orgânicos, flavonóides glicosilados e óleos voláteis. Os principais efeitos adversos vinculados à planta estão ligados ao seu potencial alergênico, sendo a DL50 de extrato purificado de 265 mg/kg em ratos<sup>19</sup>. A *Atropa belladonna* (beladona ou dama da noite) é uma planta cujo princípio ativo, a atropina, é amplamente estudado. Além da atropina, estão presentes ácido atrópico, beladonina, escopolamina e hiosciamina. Entre os principais efeitos adversos, decorrentes da superdosagem encontram-se ansiedade, distúrbios visuais e delírios com alucinações. Tanto manipulação, quanto ingestão da planta podem ser perigosos e, dependendo da quantidade ingerida, pode levar à morte<sup>20,21</sup>. O

*Paumus boldus* (boldo ou boldo do Chile) apresenta entre seus constituintes os alcalóides boldina, reticulina, isocoridina e esparteína, mirtenal, eucaliptol, flavonóides entre muitas outras substâncias química. Como efeitos adversos, especialmente observados quando em uso prolongado e doses elevadas há registro de: vômitos, diarreias, alterações do sistema nervoso central, hemorragias internas, hepatotoxicidade, hipermia da mucosa gastro-intestinal entre outros<sup>22</sup>. A *Baccharis trimera* (carqueja) apresenta como constituintes químicos lactonas diterpênicas, flavonóides, resina, pectina, saponina, esteróides, polifenóis, taninos, óleo essencial entre outros. Está descrito como principal efeito adverso a hipotensão<sup>23,24</sup>.

A despeito dos relatos de efeitos tóxicos individualmente para as plantas, não há entre os resultados obtidos em nossos experimentos, indicações de que a formulação fitoterápica contendo *Gentiana lutea* (genciana), *Rheum palmatum* (ruibarbo), *Aloe ferox* (aloé), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Atropa belladonna* (beladona), *Peumus boldus* (boldo) e *Baccharis trimera* (carqueja) (Gotas Preciosas®), possa causar efeitos tóxicos quando administrado em doses repetidas, durante 30 dias a ratos. Em ratos Wistar tratadas durante a gestação e amamentação (44 dias) também não se observam alterações capazes de indicar efeitos tóxicos sobre as fêmeas e seus conceptos. Os dados indicam que a concentração de cada uma das plantas na preparação fitoterápica estudada, e consequentemente de seus princípios ativos, estão abaixo das registradas na literatura como potencialmente capazes de desencadear efeitos tóxicos.

Os resultados obtidos estiveram dentro dos limites fisiológicos registrados por diversos autores, estando os resultados da bioquímica sanguínea abaixo dos limites fisiológicos máximos para a espécie e linhagem estudada<sup>8-12</sup>. Levando-se em conta as doses utilizadas em nossos experimentos, pode-se considerar a formulação fitoterápica com relativamente inócua, quando analisada do ponto de vista toxicológico<sup>20,25-26</sup>.

A legislação brasileira determina que os testes de toxicidade pré-clínica devam ser realizados em duas espécies<sup>3,4</sup>. Estudos do grupo mostram que a inocuidade se repete em coelhos Nova Zelândia (resultados ainda não publicados).

**Agradecimentos.** CAPES, CNPq, PROPESQ/UFRGS, HERTZ Medicamentos.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fuchs, F.D., L. Wannmacher & M.B.C. Ferreira (2004) *"Farmacologia Clínica Fundamentos da Terapêutica Racional"* Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, p. 808-9.
2. eiga Junior, V.F., A.C. Pinto & M.A.M. Maciel, (2005) *Quim. Nova* **28**: 519-28.
3. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA (2004) Resolução Nº 90 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, D.F., 18 mar. 2004.
4. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA (2004) Resolução Nº 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, D.F., 18 mar. 2004.
5. Callegari-Jacques, S.M. (2004) *"Bioestatística princípios e aplicações"*. Artmed Ed.S.A. São Paulo, 225 p.
6. Zar, J.H. (1999) *"Biostatistical analysis"*. Prentice Hall, New Jersey, 123 p.
7. Laponni, J.C. (2000) *"Estatística usando o Excel"*. Ed. Laponni Treinamento. São Paulo, 451 p.
8. Álvarez, C.M., M.A.H. Barreto, Y.G. Madariaga, M.B. Cárdenas, D.L.L. Castillo, A.M. Del Pino & E.B. Alberto (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 172-8.
9. Sánchez, C., M.A. Hernández, Y. González, I. Ridríguez, M. Bofia & E. Brito (2003) *Acta Farm. Bonaerense* **22**: 239-42.
10. Sanderson, J.H. & C.E. Phillips (1981) *"An Atlas of Laboratory Animal Haematology"*. Clarendon Press. Oxford.
11. Duncan, J.R. & K.W. Prasse (1982) *"Patologia Clínica Veterinária"*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
12. *"Manual Sobre el Cuidado y Uso de los Animales de Experimentación"* (1998) Consejo Canadiense de Protección de los Animales, págs. 281-4.
13. Simões, C.M.O, E.P. Schenkel, G. Gosmann, J. C.P. Mello, L.A. Mentz & P.R. Petrovick (2003) *"Farmacognosia da planta ao medicamento"*. Ed. UFRGS. Porto Alegre.
14. Mors, W.B., C.T. Rizzini & N.A. Pereira (2000) *"Medicinal Plants of Brazil"* Reference Publication, Inc., Algonac, Michigan.
15. *Gentiana lutea* L., Genciana. Disponível em: [http://www.plantamed.com.br/ESP/Gentiana\\_lutea.htm](http://www.plantamed.com.br/ESP/Gentiana_lutea.htm), em 22/08/06.
16. *Rebhum palmatum*. Disponível em: <http://www.ansci.cornell.edu/plants/medicinal/rhub.html>, em 24/08/06.
17. Dagne, E., D. Bisrat, A. Viljoen & B. Van Wyk (2000) *Curr. Org. Chem.* **4**: 1055-78.
18. *Aloe vera* ex Webb, Babosa Medicinal. Disponível em: [http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/aloe\\_vera.htm](http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/aloe_vera.htm), em 16/08/07.
19. PlantasErvas - Ervas - Alcachofra. Disponível em: <http://www.plantaservas.hpg.ig.com/arquivos/ervas/alcachofra.htm>, em 15/01/07.
20. Osweiler, G.D. (1998) *"Toxicologia Veterinária"*. Artes Médicas, Porto Alegre.
21. *Atropa belladonna* L., Beladona. Disponível em: [http://www.plantamed.com.br/ESP/Atropa\\_belladonna.htm](http://www.plantamed.com.br/ESP/Atropa_belladonna.htm) em 15/01/07.
22. Boldo, *Peumus boldus*. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/Herbarium/Boldo.htm>, em 15/01/07.
23. Horto Fela/Uemg Carqueja. Disponível em: <http://www.unilavras.edu.br/cepe/fotos/carqueja.htm>, em 15/01/07.
24. *Baccharis trimera* (Less.) DC., Carqueja. Disponível em: [http://www.plantamed.com.br/ESP/Baccharis\\_trimera.htm](http://www.plantamed.com.br/ESP/Baccharis_trimera.htm), em 15/01/07.
25. OPPTS U.S. Environmental Protection Agency. 870.3050 *"Harmonized Test Guidelines - repeated dose 28-dat oral toxicity study in rodents"*. Disponível em: [http://www.epa.gov/docs/OPPTS\\_Harmonizad/870\\_Health\\_Effects\\_Test\\_Guidelines](http://www.epa.gov/docs/OPPTS_Harmonizad/870_Health_Effects_Test_Guidelines). Consulta: 05/02/06.
26. OECD *"Test Guidelines for Testing"* (1981-1995). Disponível em: <http://w-chemdb.nies.go.jp/kis-plus/link.htm>. Consulta: 16/02/06.