



Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápico Contendo *Aloe ferox*, *Quassia amara*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum* e *Valeriana officinalis*

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

RESUMO. A formulação fitoterápica contendo *Aloe ferox* (aloé), *Quassia amara* (quina), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Gentiana lutea*, (genciana), *Paumus boldus* (boldo), *Rhamnus purshiana* (cáscara sagrada), *Solanum paniculatum* (jurubeba), e *Valeriana officinalis* (valeriana) (Lipotrom®) foi investigada quanto aos potenciais efeitos tóxicos em doses repetidas quando administrada por via oral (gavagem) a ratas Wistar (por 44 dias, correspondendo à gestação e amamentação), ratos Wistar e coelhos Nova Zelândia, machos e fêmeas (por 30 dias). Nos estudos as dosagens diárias usadas foram 10 vezes as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos. Foram avaliados os sinais tóxicos de caráter geral, efeito sobre a deambulação, comportamento, sonolência, alterações de ritmo e frequência respiratória, além das seguintes variáveis: avaliação da massa corporal, consumo de alimento e água, temperatura retal só nos coelhos, hemograma completo, análise bioquímica de sangue, exame qualitativo de urina em coelhos, exame anátomo-patológico com determinação da massa dos órgãos internos. Nas ratas, foram ainda avaliados: número e massa corporal de filhotes nascidos, presença de natimortos, mortes perinatal, malformações macroscópicas externas, desenvolvimento ponderal dos filhotes até o desmame, características de desenvolvimento geral, número de filhotes desmamados, massa dos órgãos internos das fêmeas e dos filhotes. Os resultados, interpretados em conjunto, mostraram que formulação fitoterápica Lipotrom® não causou efeitos tóxicos quando administrada por via oral em doses repetidas durante 44 dias às ratas Wistar, incluindo gestação e lactação, em ratos Wistar, e em coelhos Nova Zelândia por 30 dias, em dose 10 vezes maiores que as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos. A formulação fitoterápica pode ser considerada relativamente inócua.

SUMMARY. "Pre-Clinic Toxicity Of A Phytoterapic Containing *Aloe ferox*, *Quassia amara*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum* and *Valeriana officinalis*". The phytotherapeutic formulation constituted by *Aloe ferox* (aloé), *Quassia amara* (quina), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Gentiana lutea* (genciana), *Paumus boldus* (boldo), *Rhamnus purshiana* (cáscara sagrada), *Solanum paniculatum* (jurubeba), e *Valeriana officinalis* (valeriana) (Lipotrom®) was investigated from the potential of toxicological effects when orally administered to female Wistar rats during the pregnancy and lactation (44 days), male Wistar rats and New Zealand rabbits (males and females) for 30 days. The daily oral doses were ten times the prescribed to humans. The general signs of toxicity, locomotion, behavior, respiratory rate and rhythm were evaluated. Body weight, food and water intake, retal temperature (in rabbits), hematological and biochemical blood analysis, urinalysis (in rabbits), anatomopathological evaluation and visceral weight were measured. The litter size and weight, stillborns, perinatal deaths, external macroscopic malformations, ponderal development until to wean, general development and visceral weight were also investigated in female rats. The results interpreted as a whole revealed the absence of toxicological effects to the phytotherapeutic Lipotrom® when administered to rats and rabbits in doses equivalent to 10 times the prescribed to humans, and then this phytotherapeutic formulation can be considered relatively innocuous.

PALAVRAS CHAVE: *Aloe ferox*, *Cynara scolymus*, fitoterápico, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Quassia amara*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum*, *Valeriana officinalis*.

KEY WORDS: *Aloe ferox*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, phytotherapic, *Quassia amara*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum*, *Valeriana officinalis*.

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

INTRODUÇÃO

Várias formulações fitoterápicas contendo uma ou mais plantas em sua composição tem sido empregadas terapeuticamente no tratamento das perturbações digestivas. Muitas das plantas utilizadas apresentam em sua composição princípios ativos cuja ação farmacológica se enquadra nesse tipo de efeito ^{1,2}.

A formulação fitoterápica contendo *Aloe ferox* (aloé), *Quassia amara* (quina), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Gentiana lutea* (genciana), *Paumus boldus* (boldo), *Rhamnus purshiana* (cáscara sagrada), *Solanum paniculatum* (jurubeba), e *Valeriana officinalis* (valeriana) (Lipotrom®) é apresentada pelo fabricante com sendo indicada nos casos de insuficiência hepática, como colagoga, laxante e nas perturbações digestivas decorrentes de doenças do fígado.

As intervenções farmacológicas no tratamento de perturbações digestivas são de difícil estabelecimento, apresentando elevada taxa de resposta a placebo e contribuindo para a inexistência de base racional para a escolha de um agente específico ¹. 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 elevou, 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 ³.

No Brasil, resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinaram a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos. 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 ^{4,5}.

O presente estudo teve por objetivo investigar a formulação fitoterápica Lipotrom® quanto aos potenciais efeitos tóxicos em doses repetidas quando administrada por via oral a ratas Wistar (por 44 dias, correspondendo à gestação e amamentação), ratos Wistar e coelhos Nova Zelândia, machos e fêmeas (por 30 dias), tendo por base as exigências da ANVISA, para a permissão de fabricação e comercialização de fitoterápicos ⁴.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 40 ratos albinos Wistar, 20

fêmeas com massa corporal inicial de 194,9 ± 5,4g (e suas ninhadas) e 20 machos com massa corporal inicial de 295,9 ± 10,4 g, provenientes do Centro de Criação e Experimentação de Animais de Laboratório da UFRGS (CREAL). Os coelhos Nova Zelândia utilizados, em número de 6 (3 machos e 3 fêmeas), foram adquiridos da Cunicultura Chimango do Eldorado RS, com massa corporal inicial de 2580,0 ± 152,7 g.

Os animais foram mantidos no biotério Setorial do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) em salas especiais para cada espécie, com condições controladas de umidade, temperatura (21 °C ± 2) e ciclo de claro/escuro de 12 h (claro das 9 às 21 h). Foram alimentados com ração comercial própria para a espécie (Nuvilab CR1 Ratos e Nuvilab Coelhos, 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. A eutanásia foi realizada com tiopental sódico (50 mg/Kg) por via intraperitoneal seguida de exanguinação.

O produto Lipotrom® (frasco com 100 ml do produto fitoterápico) foi fabricado pelo Laboratório Industrial Farmacêutico Cangeri Ltda. (Porto Alegre/RS), estando dentro do prazo de validade. A composição quali-quantitativa do fitoterápico descreve-se a continuação.

<i>Aloe ferox</i> (aloé)	0,003 g
<i>Quassia amara</i> (quina)	0,10 ml
<i>Cynara scolymus</i> (alcachofra)	0,10 ml
<i>Gentiana lutea</i> (genciana)	0,10 ml
<i>Paumus boldus</i> (boldo).....	0,10 ml
<i>Rhamnus purshiana</i> (cáscara sagrada).....	0,10 ml
<i>Solanum paniculatum</i> (jurubeba)	0,10 ml
<i>Valeriana officinalis</i> (valeriana)	0,10 ml
Veículo qsp	15,00 ml

Estabelecimento de dose de ensaio, preparo e administração

A partir da posologia diária máxima de Lipo-

trom® proposta pelo fabricante para o humano adulto (três colheres das de sopa ou 45 ml), foi calculado que a dose máxima a ser ingerida por um adulto referência (70 kg) corresponde a 0,65 ml.kg⁻¹. Este valor foi multiplicado por 10, resultando em 6,5 ml.kg⁻¹.dia⁻¹, administrado em dose única para os ratos. Para os coelhos o Lipotrom® foi administrado na dose de 3,25 ml.kg⁻¹, duas vezes ao dia, após comprovação de tolerância dos animais.

Levando em conta que a formulação fitoterápica Lipotrom® deve ser empregada por via oral, esta via foi eleita para a administração, sendo administrada por gavagem com sonda flexível nos ratos e rígida nos coelhos. Os grupos controle referentes a ratos e ratas foram tratados com o veículo (água destilada), no mesmo volume que os grupos tratados com a formulação fitoterápica. Como valor controle para os coelhos foi considerada a coleta prévia ao início do tratamento com o fitoterápico.

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 h do período de escuro (entre 7 e 9 h da manhã). Ao final desse período as fêmeas que apresentavam tampão vaginal ou espermatozoides 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/grupo) 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, 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 des-

mamados, 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 machos/grupo) 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 foi aferida após a eutanásia dos animais e 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 triglicérides, 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).

Estudos realizados em coelhos (machos e fêmeas)

Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, em salas separadas por sexo, e receberam diariamente a formulação fitoterápica [n total de 6 animais (3 machos e 3 fêmeas)] por um período de 30 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.

Além de hemograma completo e análise bioquímica de sangue, a urina foi coletada para realização de exame qualitativo. O controle nesse grupo foi estabelecido pela coleta prévia de sangue e urina, um dia antes da administração do fitoterápico.

Análise estatística

A metodologia utilizada na avaliação estatística foi análise de variância de uma via (ANOVA) e Qui-Quadrado^{6,7}. Sempre que se fez necessário a comparação entre médias, o teste de Bonferroni foi utilizado. Variáveis qualitativas referentes ao desenvolvimento das características gerais das progênes, foram calculadas através do teste Qui-Quadrado. Todas as variáveis respeita-

ram 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 ⁸.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos com as ratas e suas proles tratadas com Lipotrom® 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,

	Controle	Lipotrom®
N	10	10
Massa Corporal (g)		
Inicial	202,6 ± 8,1	194,9 ± 5,4
Final da gestação	290,8 ± 9,3	302,0 ± 4,7
Final da lactação	236,6 ± 7,1	240,7 ± 4,2
Ganho percentual	44,1 ± 4,2	55,5 ± 2,8
Consumo médio		
Ração (g%)	10,0 ± 0,2	9,7 ± 0,2
Água (ml%)	16,2 ± 0,3	16,5 ± 0,5
Sítios de implantação	9,3 ± 0,6	9,2 ± 1,0
Nº de filhotes nascidos		
Vivos	7,9 ± 1,1	11,2 ± 0,5
Mortos ^a	nihil	nihil
% Machos	53,1 ± 5,2	52,6 ± 4,0
% Fêmeas	46,9 ± 5,2	47,4 ± 3,3
Malformados	nihil	nihil
Massa dos filhotes (g)		
Ao nascer	6,1 ± 0,19	5,8 ± 0,15
No desmame	39,6 ± 3,5	31,2 ± 1,0
Massa proporcional dos órgãos internos das ratas ^b		
Coração	0,376 ± 0,013	0,371 ± 0,007
Fígado	5,146 ± 0,115	5,727 ± 0,266
Ovários	0,021 ± 0,002	0,018 ± 0,002
Pulmões	0,604 ± 0,024	0,540 ± 0,018
Rim direito	0,367 ± 0,009	0,369 ± 0,011
Rim esquerdo	0,345 ± 0,009	0,359 ± 0,009

Tabela 1. Variáveis obtidas de ratas e suas proles. As ratas foram tratadas per os com Lipotrom® na dosagem de 6,5 ml.kg-1.dia-1 ou com o veículo (controle) durante a gestação e lactação. São apresentadas médias ± erro padrão da média (epm) do número N de observações. ^a número de filhotes natimortos; ^b (massa do órgão / massa do animal) x 100.

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 1 e 2). 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 1).

Parâmetro (período normal)	Controle	Lipotrom®
Descolamento auricular (até o 3º dia de vida)	100%	100%
Aparecimento de penugem (até o 5º dia de vida) (até o 6º dia de vida)	100%	82,3% 17,7%
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) (até o 15º dia de vida)	100%	78,9% 21,1%
Descida dos testículos (até o 17º dia de vida)	100%	100%

Tabela 2. Características de desenvolvimento das proles de ratas desde o nascimento até o desmame. As ratas gestantes foram tratadas durante a gestação e a lactação, *per os*, com 6,5 ml.kg-1.dia-1 de Lipotrom® (10 x a dose terapêutica proposta para o uso em humanos). O grupo controle foi tratado com veículo pela mesma via e dosagem.

Os resultados referentes ao tratamento dos machos, em doses repetidas de com 6,5 ml.kg-1.dia-1 de Lipotrom®, *per os*, durante 30 dias estão resumidos na Tabela 3. 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.

	Controles	Lipotrom®
Massa inicial (g)	320,4 ± 4,8	295,9 ± 10,4
Massa final (g)	367,9 ± 5,5	338,8 ± 8,6
Ganho (%)	14,9 ± 1,7	14,9 ± 1,7
Consumo médio de ração (g/%)	7,35 ± 0,09	8,0 ± 0,06
Consumo médio de água (ml/%)	11,9 ± 1,6	11,7 ± 0,18
<i>Massas relativas</i> ^a		
Fígado	3,784 ± 0,10	4,63 ± 0,21
Rim direito	0,369 ± 0,006	0,399 ± 0,022
Rim esquerdo	0,359 ± 0,007	0,367 ± 0,01
Coração	0,337 ± 0,013	0,357 ± 0,01
Pulmões	0,469 ± 0,051	0,566 ± 0,024
Testículo direito	0,437 ± 0,013	0,439 ± 0,012
Testículo esquerdo	0,448 ± 0,013	0,435 ± 0,013
Epidídimo direito	0,185 ± 0,007	0,177 ± 0,004
Epidídimo esquerdo	0,180 ± 0,007	0,181 ± 0,004
Vesícula seminal	0,169 ± 0,012	0,217 ± 0,008
Próstata	0,136 ± 0,013	0,123 ± 0,008

Tabela 3. Variáveis mensuradas de ratos machos tratados com doses repetidas de 6,5 ml.kg⁻¹.dia⁻¹ de Lipotrom®, *per os*. Esta dosagem corresponde a 10 x a dose terapêutica proposta para o uso em humanos no modelo de bula do produto testado. O grupo controle foi tratado com veículo pela mesma via e dosagem. A massa dos principais órgãos internos refere-se a massa relativa, calculada como [(Massa do órgão/massa corporal) x 100]. São apresentadas médias ± epm de 10 observações por grupo. a (massa do órgão / massa do animal) x 100.

Os valores de hemograma e bioquímica sanguínea dos ratos estão resumidos nas Tabelas 4 e 5, respectivamente. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos de animais tratados com o fitoterápico Lipotrom® 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 fisiológicos⁹⁻¹³.

Os resultados referentes ao tratamento coelhos e coelhas, em doses repetidas de com Lipotrom® na dosagem de 6,5 ml.kg⁻¹.dia⁻¹, dividido em duas tomadas, *per os*, durante 30 dias estão resumidos nas Tabelas 6, 7 e 8. Não foram observadas alterações nos diversos parâmetros preconizados para a avaliação de toxicidade na espécie. Desenvolvimento ponderal, consumo de água e ração e temperatura corporal, aferidos diariamente, não apresentaram variações que não fossem fisiológicas (Tabela 6).

Os resultados dos exames de sangue (Tabela 7) e urina (Tabela 8), ambos realizados com

	Controle (n = 10)	Lipotrom® (n = 10)
Eritrócitos (milhões/mm ³)	6,17 ± 0,1	5,89 ± 0,16
Hemoglobina (g/100 ml)	12,2 ± 0,2	10,9 ± 0,5
Hematócrito (%)	38,8 ± 0,6	37,4 ± 1,0
VGM (U)	62,9 ± 0,5	63,5 ± 0,5
CHGM (%)	31,4 ± 0,5	29,2 ± 0,7
<i>Leucograma</i>		
Leucócitos (mm ³)	6930,0 ± 1243,8	5790,0 ± 552,7
Neutrófilos (%)		
mielócitos	0	0
metamielócitos	0	0
núcleos em bastão	0,2 ± 0,2	0,6 ± 0,2
núcleo segmentado	43,0 ± 5,7	41,5 ± 4,4
Eosinófilos (%)	3,7 ± 1,4	4,0 ± 0,7
Basófilos (%)	0	0
Linfócitos (%)	49,7 ± 5,2	50,3 ± 4,4
Monócitos (%)	3,4 ± 0,6	3,7 ± 0,7
Plasmócitos (%)	0	0

Tabela 4. Resultados de hemogramas de ratos controle (tratados com veículo) e ratos tratados com uma dosagem 10 x a dosagem terapêutica de humanos de Lipotrom® por via oral, durante e 30 dias. São apresentadas as médias ± epm. VGM = volume globular médio; CHGM = concentração de hemoglobina globular média.

	Controle (n = 10)	Lipotrom® (n = 10)
ALT (U/L)	39,2 ± 5,8	36,4 ± 5,9
AST (U/L)	39,5 ± 6,7	39,4 ± 6,1
Bilirrubina total (mg/dl)	0,33 ± 0,07	0,25 ± 0,03
Colesterol total (mg/dl)	58,2 ± 3,3	62,3 ± 4,5
Creatinina (mg/dl)	0,51 ± 0,07	0,41 ± 0,05
Fosfatase alcalina (U/L)	147,8 ± 22,4	92,4 ± 14,1
Glicose (mg/dl)	137,4 ± 13	129,8 ± 12,6
Proteínas totais (g/dl)	5,96 ± 0,11	5,94 ± 0,19
Triglicérides (mg/dl)	40,6 ± 5,1	77,8 ± 22,1

Tabela 5. Resultados dos exames bioquímicos de sangue de ratos controle (tratados com veículo) e ratos tratados com Lipotrom® por via oral numa dosagem 10 x a dosagem terapêutica de humanos, durante 30 dias. São apresentadas as médias ± epm.

amostra pré-tratamento (controle) e com amostras obtidas após 30 dias de administração diária também não revelaram alterações que possam ser atribuídas ao fitoterápico. Não houve alteração estatisticamente significativa entre valores pré e pós-tratamento. Comparados com os valores históricos do nosso Laboratório e, com os parâmetros normais para a espécie, os resultados estiveram dentro dos valores fisiológicos⁹⁻¹³.

Decorridos 30 dias de tratamento os animais eutanasiados e submetidos a exame anátomo-patológico, não apresentaram alterações macroscópicas em órgãos e tecidos, não ocorrendo modificações em suas massas relativas (dados não apresentados).

N	6
Massa corporal (g)	
Inicial (controle)	2580,0 ± 152,7
Final (após 30 dias)	3050,0 ± 348,3
Aumento no período 30 dias de tratamento	470,0 ± 93,0
Consumo médio de ração (g/%)	5,91 ± 0,23
Temperatura corporal média (°C)	38,6 ± 0,04

Tabela 6. Média ± epm da massa corporal inicial e final, do consumo de ração e da temperatura corporal média dos coelhos e coelhas tratados per os com Lipotrom® na dosagem de 6,5 ml.kg⁻¹.dia⁻¹, dividido em duas tomadas, durante 30 dias.

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, particularmente quando o objetivo do uso se estabelece para o tratamento de perturbações digestivas³. 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^{2,14,15}. 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 Lipotrom®, recomendada para tratamento de perturbações digestivas, 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^{4,5}.

Há registro de efeitos adversos para cada

	Primeiro dia (controle)	Após 30 dias de Lipotrom®
Eritrócitos (milhões/mm ³)	5,63 ± 0,2	6,0 ± 0,1
Hemoglobina (g%)	11,84 ± 0,5	12,50 ± 0,3
Hematócrito (%)	36,2 ± 1,4	38,5 ± 0,6
VGM	64,2 ± 1,2	64,5 ± 0,7
GHGM	32,8 ± 0,8	32,5 ± 0,5
<i>Leucograma</i>		
Leucócitos (mm ³)	6983,3 ± 661,0	8583,3 ± 457,8
Neutrófilos (%)		
mielócitos	0	0
metamielócitos	0	0
núcleos em bastão	0,2 ± 0,2	0
núcleo segmentado	32,7 ± 5,1	50,3 ± 7,9
Eosinófilos (%)	3,7 ± 0,6	2,8 ± 1,2
Basófilos (%)	0,2 ± 0,2	0
Linfócitos (%)	60,2 ± 4,5	41,2 ± 9,0
Monócitos (%)	3,2 ± 0,9	5,7 ± 1,0
Plasmócitos (%)	0	0
<i>Bioquímico de sangue</i>		
ALT (U/l)	32,1 ± 3,8	28,1 ± 3,6
AST (U/l)	19,8 ± 2,7	15,0 ± 3,5
Colesterol total (mg/dl)	46,8 ± 8,1	44,0 ± 7,7
Creatinina (mg/ dl)	0,87 ± 0,08	0,97 ± 0,07
Fosfatase alcalina (U/l)	80,4 ± 4,3	51,8 ± 8,0
Glicose (mg/dl)	128,7 ± 11,3	115,0 ± 14,1
Proteínas totais (g/dl)	6,1 ± 0,3	6,3 ± 0,3
Triglicerídios (mg/dl)	87,0 ± 11,5	163,4 ± 42,6
Bilirrubina total (mg/dl)	0,57 ± 0,08	0,54 ± 0,07

Tabela 7. Resultados médios ± epm dos exames de sangue feitos em amostras coletada de coelhos (n = 3) e coelhas (n = 3) antes (controle) e depois de tratados per os Lipotrom® na dosagem de 6,5 ml.kg⁻¹.dia⁻¹, dividido em duas tomadas, durante 30 dias.

	Primeiro dia (controle)	Após 30 dias de Lipotrom®
Uréia (mg/24h)	1958,3 ± 316,1	2239,4 ± 151,3
Creatinina (mg/24h)	87,3 ± 8,4	109,0 ± 7,5
Ácido Úrico (mg/ 24h)	5,1 ± 1,3	4,7 ± 0,8
Volume (ml)	77,8 ± 8,0	70,2 ± 5,4
Densidade	1025,0 ± 2,2	1023,3 ± 2,1
Aspecto	Límpido	Turvo
Cor	Âmbar	Âmbar
<i>Química</i>		
Proteína	Traços	Traços
Glicose	Negativo	Negativo
Urobilinogênio	Normal	Normal
pH	6,50 ± 0,18	6,40 ± 0,19
Nitritos	Negativo	Negativo
Cetona	Negativo	Negativo
Sangue	Negativo	Negativo
Leucócitos	Negativo	Negativo
<i>Sedimento</i>		
Hemácias	Negativo	Negativo
Muco, filamentos	Vários	Vários
Parasitose	Ausentes	Ausentes
Leucócitos	Negativo	Negativo
Bactérias	Várias	Várias
<i>Células epiteliais</i>		
Tipo pavimentoso	1 a 2	1 a 3
Tipo uretral	0 a 1	0 a 2
Tipo renal	Negativo	Negativo
Cristais	Normais	Normais
Cilindros	Negativo	Negativo

Tabela 8. Resultados médios ± epm dos exames de urina feitos em urina coletada de coelhos (n = 3) e coelhas (n = 3) antes (controle) e depois de tratados per os com Lipotrom® na dosagem de 6,5 ml.kg.⁻¹.dia⁻¹, dividido em duas tomadas, durante 30 dias.

uma das plantas usadas na preparação fitoterápica, o que reforça a necessidade da avaliação em conjunto.

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. Estão descritos como seus efeitos colaterais: dor abdominal, diarreia intensa, hipocalemia, irritação intestinal, hipotensão, hipotermia, podendo os casos de intoxicação aguda levar à morte ¹⁶.

Quassia amara (quina) contém diversos princípios ativos, incluindo os amargos quassimarina e simalicalactona D, beta-carbonilas, beta-sitosterona, beta-sitosterol, dehidroquassinas, ácido gálico, ácido gentísico, hidroxiquassinas, isparafinas, isoquassinas, ácido málico, metilcanticinas, metoxicanticinas, nigacillactona A, neoquassinas, nor-quassinas, parafinas, quassialactol, quassinas, quassinol, quasol. A planta está in-

cluída na “lista verde” da FDA como geralmente segura, sendo seu principal agente amargo, quassina, aprovado como aditivo alimentar. Estudos realizados em ratos e camundongos não registram toxicidade oral em dosagens até 5 g/Kg. Entre os principais efeitos adversos são registrados a ocorrência de redução da fertilidade em ratos macho, além de irritação da mucosa gástrica, náuseas e vômito, quando em doses elevadas ^{17,18,19}.

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 ²⁰.

Gentiana lutea (genciana), que apresenta entre seus constituintes glicosídeos (genciopicrina), amarogencianina, fenóis, alcalóides, xantonas e pectina, registra para o consumo elevado a ocorrência de cefaléia e vômito ²¹.

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 ²².

Rhamnus purshiana (cáscara sagrada) tem como principais constituintes aldemadina-ranol, aloe-emodina, aloínas, barbaloinas, cascarosídeos A, B, C e D, emodina, heterosídeos antraquinônicos. Entre os efeitos adversos destacam-se cólicas abdominais, distúrbios eletrolíticos com perda de K, colestase hepática e hipertensão portal. No uso prolongado de antraquinonas há o registro do aparecimento de diarreia, vômito, dependência, adenoma coloretal e câncer. Há carência de estudos de toxicidade pré-clínica da cáscara sagrada e seus cascarosídeos. Estudos realizados com aloína mostram baixa toxicidade aguda e sub-crônica em ratos. A administração de doses superiores a 60mg/kg/dia, durante 20 dias não determinaram toxicidade em ratos ^{23,24}.

Solanum paniculatum (jurubeba) apresenta como constituintes principais alcalóides (solanina, solanidina, solasodina), esteróides nitrogenados, saponinas, agliconas (isojurbina, isopaniculina, isojurupidina e jurubidina), ácidos graxos, ácidos orgânicos, glicosídeos (paniculoninas A e B), mucilagem, resinas e amargos. Como sinais de toxicidade são descritos diarreia, duodenite erosiva, gastrite, náuseas, vômitos e sinais neurológicos ²⁵.

Valeriana officinalis (valeriana) tem como componentes principais óleo essencial, hidrocarbonetos mono e sesquiterpênicos, ácido valerênico, ésteres terpênicos, alcalóides, cetonas, aldeídos e álcoois triterpênicos, valepotriatos e taninos. Entre os principais efeitos adversos são relatados vômitos, tremores, cefaléia, palpitação e depressão, particularmente em doses elevadas e uso prolongado ²⁶.

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 Lipotrom[®], possa causar efeitos tóxicos quando administrado em doses repetidas, durante 30 dias a ratos e coelhos. Em ratos Wistar tratadas durante a gestação e amamentação (44 dias) também não se observam alterações capazes de in-

dicar efeitos tóxicos sobre as fêmeas e seus conceitos. 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 as espécies e linhagens estudadas ¹⁰⁻¹³. Levando-se em conta as doses utilizadas em nossos experimentos, pode-se considerar a formulação fitoterápica com relativamente inócuo, quando analisada do ponto de vista toxicológico ²⁷⁻²⁹.

Cumprindo as normas estabelecidas pela AN-VISA, no presente estudo foram utilizados ratos Wistar e coelhos Nova Zelândia, tratados por via oral, por período entre 30 (ratos machos e coelhos) e 44 dias (ratas em gestação e amamentação), com dose equivalente a 10 vezes a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos. Tal procedimento teve o objetivo de determinar uma margem de segurança, ou índice terapêutico para a formulação fitoterápica, Lipotrom[®]. Considerando que não foram observadas alterações relevantes nas diversos parâmetros investigados, não há entre os resultados obtidos indicações de que a formulação fitoterápica possa causar efeitos tóxicos quando administrados em doses repetidas, equivalentes a 10 vezes a diária recomendada para fins terapêuticos. Levando em conta que o índice terapêutico é a relação entre DL50 e DE50, pode-se concluir pelos experimentos em ratos e coelhos que a formulação fitoterápica Lipotrom[®] apresenta para o índice um valor acima de 10, sendo considerada relativamente inócua ²⁷⁻²⁹.

Os dados indicam também 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.

Agradecimentos. CNPq, PROPESQ/UFRGS, Laboratório Industrial Farmacêutico Cangeri Ltda.

REFERÊNCIAS

1. Fuchs, F.D., L. Wannmacher & M.B.C. Ferreira (2004) "*Farmacologia Clínica Fundamentos da Terapêutica Racional*" Guanabara Koogan. Págs. 808-9.

2. Mello, J.R.B., F.B., Mello & A. Langeloh (2008) *Lat. Am. J. Pharm.* **27**: 10-6.
3. Veiga Junior, V.F.; A.C. Pinto & M.A.M. Maciel (2005) *Quim. Nova.* **28**: 519-28.
4. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA (2004) RE 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
5. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA (2004) RE 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.
6. Callegari-Jacques, S.M. (2004) *"Bioestatística princípios e aplicações"*. São Paulo: Artmed Ed.S.A.
7. Zar, J.H. (1999) *"Biostatistical analysis"* Ed. New Jersey: Prentice Hall.
8. Laponni, J.C. (2000) *"Estatística usando o Excel"*. Ed. Laponni Treinamento.
9. 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.
10. Sánchez, C., M.A. Hernández, Y. González, I. Rodríguez, M. Boffill & E. Brito (2003) *Acta Farm. Bonaerense* **22**: 239-42.
11. Sanderson, J.H. & C.E. Phillips (1981) *"An Atlas of Laboratory Animal Haematology"*. Clarendo Press. Oxford.
12. Duncan, J.R. & K.W. Prasse (1982) *"Patologia Clínica Veterinária"*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
13. Consejo Canadiense de Protección de los Animales (1998) *"Manuel Sobre el Cuidado y Uso de los Animales de Experimentación"*, págs. 281-4.
14. 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.
15. Mors, W.B., C.T. Rizzini & N.A. Pereira (2000) "Medicinal Plants of Brazil" Reference Publication, Inc., Algonac, Michigan.
16. *Aloe vera*. Ex Webb, Babosa Medicinal. Disponível em <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/aloe_vera.htm>. [Consulta: 16/08/07].
17. *Quassia amara* L., Quina. Disponível em <<http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Quassia-amara.htm>>. [Consulta: 27/08/07].
18. Garcia Gonzalez, M., S.M. González Camacho & L. Pazos Sanou (1997) *Rev. Biol. Trop.* **44-45**: 47-50.
19. Parveen, S., S. Das, C.P. Hundra & B.M. Pereira (2003) *Reprod. Toxicol.* **17**: 45-50.
20. Plantas Ervas – Ervas – Alcachofra. Disponível em: <<http://www.plantaservas.hpg.ig.com/arquivos/ervas/alcachofra.htm>>. [Consulta: 15/01/07].
21. *Gentiana lutea* L., Genciana. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/ESP/Gentiana_lutea.htm>. [Consulta: 22/08/06]
22. Boldo, *Peumus boldus*. Disponível em: <<http://www.plantamed.com.br/Herbarium/Boldo.htm>>. [Consulta: 15/01/07].
23. Cascara Sagrada Fact Sheet. Disponível em: <<http://www.altmedicine.about.com/od/completeazindex/a/cascara.htm>>. [Consulta: 27/08/07].
24. Nadir, A., D. Reddy & D.H. Van Thiel (2000) *Am. J. Gastroenterol.* **95**: 3634-7.
25. *Solanum paniculatum* L., Juribeba Verdadeira. Disponível em: <<http://www.plantamed.com.br/ESP/Solanum-paniculatum.htm>>. [Consulta: 27/08/07].
26. *Valeriana officinalis* L. Valeriana. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Valeriana_officinalis.htm>. [Consulta: 27/08/07].
27. Osweiler, G.D. (1998) *"Toxicologia Veterinária"*. Artes Médicas, Porto Alegre.
28. 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>. [Consulta: 05/02/06].
29. OECD *"Test Guidelines for Testing"* (1981-1995). Disponível em: <<http://w-chemdb.nies.go.jp/kis-plus/OECD2.htm>>. [Consulta: 16/02/06].