



Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápico com *Anemopaegma mirandum*, *Cola nitida*, *Passiflora alata*, *Paullinia cupana*, *Ptychopetalum olacoides* e Tiamina

João R.B. de MELLO ^{1*}, Fernanda B. de MELLO ^{1,2} & 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 fitoterápico contendo *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) e cloridrato de tiamina (Nerviton[®]) 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 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, hemograma completo, análise bioquímica de sangue, exame anátomo-patológico com determinação da massa dos órgãos internos e, exame histológico quando da presença de alterações macroscópicas. 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 mostraram que a formulação fitoterápica contendo *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) e cloridrato de tiamina (Nerviton[®]) 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 Toxicity of a Phytoterapic containing *Anemopaegma mirandum*, *Cola nitida*, *Passiflora alata*, *Paullinia cupana*, *Ptychopetalum olacoides* and Thiamin Chlorhydrate". The phytotherapeutic formulation constituted by *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) and thiamin chlorhydrate (Nerviton[®]) was investigated from the potential of toxicological effects when orally administered to male (30 days) and female Wistar rats during the pregnancy and lactation (44 days). 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 constituted by *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) and thiamin chlorhydrate (Nerviton[®]) when administered to rats in a dose equivalent to 10 times the human dose. The phytotherapeutic can be considered relatively innocuous.

PALAVRAS CHAVE: *Anemopaegma mirandum*, Catuaba, *Cola nitida*, Fitoterápico, Guaraná, Maracujá, Marapuama, Nóz de cola, *Passiflora alata*, *Paullinia cupana*, *Ptychopetalum olacoides*, Tiamina.

KEY WORDS: *Anemopaegma mirandum*, Catuaba, *Cola nitida*, Guaraná, Maracujá, Marapuama, Nóz de cola, *Paullinia cupana*, *Passiflora alata*, Phytoterapic, *Ptychopetalum olacoides*, Thiamin chlorhydrate.

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

INTRODUÇÃO

Fármacos capazes de alterar a o sistema nervoso central (SNC), especialmente os de origem vegetal, tem fascinado os seres humanos ao longo do tempo. Cercado por superstições místicas, pensamentos mágicos e rituais religiosos, eles tem ocupado sempre a atenção dos homens. Entre as plantas usadas por seres humanos, aquelas capazes de alterar a consciência e o sensorio recebem atenção especial. De fato, devido aos seus espantosos efeitos, as substâncias que atuam sobre o SNC têm ocupado muito os pesquisadores, na tentativa de entender seus mecanismos de ação e, desta forma, o comportamento humano, seus pensamentos, humor, sensações, etc. ¹. Todavia, o desafio de tentar desvendar os mecanismos de ação não pode deixar de lado as propriedades benéficas das plantas com vistas aos seus efeitos sobre doenças mentais e mesmo físicas. Até muito recentemente, muito pouca atenção vinha sendo dada pela comunidade científica aos possíveis benefícios do uso terapêutico de plantas, cujos efeitos ocorrem no SNC ¹. Essa tendência vem sofrendo uma perigosa reversão, imaginando que princípios ativos extraídos de plantas, por serem diretamente extraídas da natureza, sejam menos tóxicos do que os fármacos sintéticos. Outro fator importante na reversão é decorrente da percepção da indústria farmacêutica de que as plantas podem ser um bom negócio e, a cada dia mais pessoas passam a utilizar das terapias não convencionais. Dados mostram que somente nos Estados Unidos da America entre 20 a 28% da população usam formas alternativas para o tratamento de sintomas que afetam o SNC como insônia, dor de cabeça, ansiedade e depressão; 3% destes usam plantas medicinais ².

No Brasil, várias formulações fitoterápicas contendo uma ou mais plantas em sua composi-

ção tem sido empregadas terapeuticamente objetivando efeitos sobre o SNC. Entre elas, a que apresenta em sua composição *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) e cloridrato de tiamina (Nerviton®) foi alvo de estudos de 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para a permissão de fabricação e comercialização de fitoterápicos ^{3,4}.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 40 ratos albinos Wistar, 20 fêmeas com massa corporal inicial de 202,6 ± 8,1 g e 20 machos com massa corporal inicial de 269,6 ± 15,8 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 °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, 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⁻¹) por via intraperitoneal seguida de exanguinação.

Composição quali-quantitativa do fitoterápico

Nerviton® (frasco com 150 ml do produto fitoterápico)	
Extrato fluido de catuaba (<i>Anemopaegma mirandum</i>)	0,20 ml
Extrato fluido de nóz de cola (<i>Cola nitida</i>)	0,05 ml
Extrato fluido de maracujá (<i>Passiflora alata</i>)	0,50 ml
Extrato fluido de guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	0,10 ml
Extrato fluido de marapuama (<i>Ptychopetalum olacoides</i>)	0,10 ml
Cloridrato de tiamina	5,00 mg
Veículo qsp.	10,00 ml

O produto Nerviton® foi fabricado e fornecido por Laboratório Industrial Farmacêutico Cangeri (Porto Alegre/RS), estando dentro do prazo de validade.

Estabelecimento da dose de ensaio, preparo e administração

Considerando que a dose terapêutica máxima diária proposta para seres humanos é 10 ml, 3 vezes ao dia, foi calculado que a dose a ser ingerida por um adulto médio (70 kg) seria de 0,43 ml.kg⁻¹ da formulação fitoterápica Nerviton®. Conforme estudo piloto, foi fixada a dose diária de estudo como sendo 10 vezes a preconizada para uso em humanos, equivalente a 4,3ml.kg⁻¹ da formulação fitoterápica. O volume foi completado com água destilada até 10ml.kg⁻¹, para a administração nos animais.

Levando em conta que a formulação fitoterápica Nerviton® 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 grupo tratado com a formulação fitoterápica.

Protocolos experimentais

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 nos 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 ^{5,6}. 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 ⁷.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos com as ratas e suas proles tratadas com Nerviton® 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 diferentes 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

	Controle	Nerviton®
N	10	10
Massa Corporal (g)		
Inicial	202,6 ± 8,1	209,7 ± 5,0
Final da gestação	290,8 ± 9,3	311,0 ± 7,0
Final da lactação	236,6 ± 7,1	244,5 ± 5,9
Ganho percentual	44,1 ± 4,2	48,6 ± 2,3
Consumo médio		
Ração (g%)	10,0 ± 0,2	9,9 ± 0,3
Água (ml%)	16,2 ± 0,3	17,0 ± 0,7
Sítios de implantação	9,3 ± 0,6	10,4 ± 0,6
Nº de filhotes nascidos	7,9 ± 1,1	10,4 ± 0,6
Vivos	7,9 ± 1,1	10,4 ± 0,6
Mortos ^a	nihil	nihil
% Machos	53,1 ± 5,2	41,2 ± 6,3
Fêmeas	46,9 ± 5,2	58,8 ± 6,3
Malformados	nihil	nihil
Massa dos filhotes (g)		
Ao nascer	6,1 ± 0,19	5,9 ± 0,19
No desmame	39,6 ± 3,5	33,3 ± 1,4
Massa proporcional dos órgãos internos das ratas ^b		
Coração	0,376 ± 0,013	0,360 ± 0,041
Fígado	5,146 ± 0,115	4,945 ± 0,085
Ovários	0,021 ± 0,002	0,020 ± 0,002
Pulmões	0,604 ± 0,024	0,602 ± 0,025
Rim direito	0,367 ± 0,009	0,345 ± 0,036
Rim esquerdo	0,345 ± 0,009	0,295 ± 0,046

Tabela 1. Variáveis obtidas de ratas e suas proles. As ratas foram tratadas *per os* com Nerviton® na dosagem de 4,3 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.

diferença em relação a prole nascida das ratas controle (Tabelas 1 e 2). A avaliação anatômopatológica 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).

Os resultados referentes ao tratamento dos machos, em doses repetidas de com 4,3 ml.kg⁻¹.dia⁻¹ de Nerviton®, *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

Parâmetro (período normal)	Controle	Nerviton®
Descolamento auricular (até o 3º dia de vida)	100%	100%
Aparecimento de penugem (até o 4º ou 5º dia de vida)	100%	100%
Erupção dos incisivos (até o 9º dia de vida)	100%	100%
Aparecimento de pêlos (até o 7º dia de vida)	100%	100%
Abertura dos olhos (até o 14º dia de vida)	85%	78,9%
(até o 15º dia de vida)	100%	100%
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 4,3 ml.kg⁻¹.dia⁻¹ de Nerviton®. O grupo controle foi tratado com veículo pela mesma via e dosagem.

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 4 e 5, respectivamente. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos de animais tratados com o fitoterápico Nerviton® (4,3 ml.kg⁻¹.dia⁻¹) 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 ⁹⁻¹².

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O uso de plantas com fins medicinais, para o tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática médica da humanidade. A utilização de fitoterápicos com efeitos predominantes no SNC vem ganhando especial importância nos últimos anos, tendo em vista a melhor compreensão dos complexos mecanismos que envolvem este sistema ¹. A preparação fitoterápica contendo *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) e cloridrato de tiamina (Nerviton®), recomendada para tratamento de esgotamento mental e físico, teve em nossos experi-

	Controles (n = 10)	Nerviton® (n = 10)
Massa inicial (g)	320,4 ± 4,8	269,6 ± 15,8
Massa final (g)	367,9 ± 5,5	323,4 ± 12,3
Ganho (%)	14,9 ± 1,7	21,3 ± 4,2
Consumo médio de ração (g/%)	7,35 ± 0,09	8,9 ± 0,17
Consumo médio de água (ml/%)	11,9 ± 1,6	12,0 ± 0,30
<i>Massas relativas^a</i>		
Fígado	3,784 ± 0,10	3,870 ± 0,09
Rim direito	0,369 ± 0,006	0,329 ± 0,014
Rim esquerdo	0,359 ± 0,007	0,340 ± 0,016
Coração	0,337 ± 0,013	0,358 ± 0,015
Pulmões	0,469 ± 0,051	0,575 ± 0,023
Testículo direito	0,437 ± 0,013	0,412 ± 0,018
Testículo esquerdo	0,448 ± 0,013	0,428 ± 0,015
Epidídimo direito	0,185 ± 0,007	0,178 ± 0,012
Epidídimo esquerdo	0,180 ± 0,007	0,183 ± 0,008
Vesícula seminal	0,169 ± 0,012	0,176 ± 0,010
Próstata	0,136 ± 0,013	0,133 ± 0,011

Tabela 3. Variáveis mensuradas de ratos tratados com doses repetidas de 4,3 ml.kg⁻¹.dia⁻¹ de Nerviton®, *per os*. Esta dosagem corresponde machos 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.

mentos a avaliação recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde do Brasil (ANVISA), com relação à toxicidade pré-clínica ^{3,4}.

Há registros de efeitos adversos para cada uma das plantas usadas na preparação fitoterápica, o que reforça a necessidade da avaliação em conjunto. *Anemopaegma mirandum* (catuaba), que apresenta entre seus constituintes alcalóides, taninos, óleos aromáticos, resinas, esteróides, cicloglicanos, sesquiterpenos, flavonóides, registra a possibilidade de causar taquicardia em pacientes portadores de síndrome de Wolf-Parkinson-White, aumento da pressão ocular e agravamento de glaucoma, sendo contraindicado na gestação e em recém nascidos ^{13,14}. Cafeína, catequina, epicatequina, flavonóides, taninos, teobromina, teofilina, proantocianidinas

	Controle n = 10	Nerviton® (n = 10)
Eritrócitos (milhões/mm ³)	6,17 ± 0,1	6,05 ± 0,09
Hemoglobina (g/100 ml)	12,2 ± 0,2	11,5 ± 0,4
Hematócrito (%)	38,8 ± 0,6	38,1 ± 0,7
VGM (µm ³)	62,9 ± 0,5	63,0 ± 0,9
CHGM (%)	31,4 ± 0,5	30,3 ± 0,5
<i>Leucograma</i>		
Leucócitos (mm ³)	6930,0 ± 1243,8	5270,0 ± 496,9
<i>Neutrófilos (%)</i>		
mielócitos	0	0
metamielócitos	0	0
núcleos em bastão	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1
núcleo segmentado	43,0 ± 5,7	47,0 ± 6,0
Eosinófilos (%)	3,7 ± 1,4	1,70 ± 0,6
Basófilos (%)	0	0
Linfócitos (%)	49,7 ± 5,2	48,1 ± 5,9
Monócitos (%)	3,4 ± 0,6	3,1 ± 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 Nerviton® 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)	Nerviton® (n = 10)
ALT (U/L)	39,2 ± 5,8	47,4 ± 5,7
AST (U/L)	39,5 ± 6,7	47,7 ± 5,3
Bilirrubina total (mg/dl)	0,33 ± 0,07	0,14 ± 0,02
Colesterol total (mg/dl)	58,2 ± 3,3	66,2 ± 6,14
Creatinina (mg/dl)	0,51 ± 0,07	0,43 ± 0,06
Fosfatase alcalina (U/L)	147,8 ± 22,4	137,2 ± 27,1
Glicose (mg/dl)	137,4 ± 13	121,5 ± 11,5
Proteínas totais (g/dl)	5,96 ± 0,11	5,89 ± 0,19
Triglicérides (mg/dl)	40,6 ± 5,1	62,5 ± 10,42

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

e potássio estão presentes em *Cola nitida* (nóz de cola), sendo responsáveis pelos efeitos terapêuticos ligados ao SNC e também aos efeitos tóxicos. Os principais efeitos tóxicos relatados são hiper-excitabilidade, insônia, úlceras gástricas e duodenais, agravamento de hipertensão e taquicardias ^{15,16}. Estudos fitoquímicos tem mostrado a presença de flavonóides, alcalóides, saponinas, triterpenos e esteróides na *Passiflora*

alata (maracujá) ^{17,18}. A presença dessas substâncias na planta explicam os efeitos sedativos, tranqüilizantes e ansiolíticos relatados para o uso terapêutico. Relatam-se também efeitos adversos decorrentes do uso de plantas do gênero *Passiflora*, como náuseas, vômito, vertigem, alterações eletrocardiográficas, catalepsia, depressão, toxicidade hepatobiliar e pancreática ¹⁹⁻²¹. *Paullinia cupana* (guaraná), é uma planta bastante estudada do ponto de vista de seus constituintes químicos, entre eles destacam-se: alcalóides (teofilina, teobromina, guaranina), ácido cafeotônico, ácido málico, amido, adenina, ácido tânico, cafeína, catequina, colina, dextrina, guaranatina, glicose, hipoxantina, mucilagem, pectina, pigmento vermelho, reponina, saponina, tanino, timbonina, xantina ²²⁻²⁴. O principal efeito adverso decorrente do consumo é a dependência física e psíquica devido a presença de teobromina, teofilina e guaranina (análoga à cafeína). Não é indicada para gestantes, lactantes, crianças, cardíacos e hipertensos ^{23,24}. Concentrações elevadas de tanino estão relacionadas ao aumento do risco de câncer de orofaringe ²⁴. Estudos fitoquímicos iniciais mostraram a presença em *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) de elevadas concentrações de ácidos graxos, ésteres, óleos essenciais incluindo beta-cariofileno e alfa-humuleno, esteróides, triterpenos e o alcalóide maripuumina ²⁵. Mais recentemente foram isolados ácidos graxos de cadeias longas, sesquiterpenos, monoterpênicos e outros alcalóides ²⁶. Embora considerada como uma planta segura, numerosos registros de efeitos adversos são descritos, tanto em seu uso isolado, quanto em associação com diversos fármacos ou plantas. São relatados elevação da pressão arterial, estimulação do SNC, efeitos semelhantes à testosterona, o que desaconselha seu uso na gestação; interação com anticoagulantes, inibidores de MAO, antidepressivos e simpaticomiméticos ²⁷. A presença do cloridrato de tiamina na formulação fitoterápica traz o risco do aparecimento de náuseas, vômitos, cefaléia e, ocasionalmente lesões de pele, considerados efeitos adversos desta vitamina ²⁸.

Apesar dos relatos de efeitos tóxicos individualmente para as plantas e para a vitamina, não há entre os resultados obtidos em nossos experimentos, indicações de que a formulação fitoterápica contendo *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) e clori-

drato de tiamina (Nerviton®), possa causar efeitos tóxicos quando administrado em doses repetidas, durante 30 dias a ratos. Em ratas 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 conseqüentemente 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 ⁸⁻¹². 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 ²⁹⁻³¹.

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

Agradecimentos. CAPES, CNPq, PROPESQ/UFRGS, Laboratório Industrial Farmacêutico Cangeri (Porto Alegre/RS),

REFERÊNCIAS

1. Carlini, E.A. (2003) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **75**: 501-12.
2. Eisemberg, D.M.; Kessler, R.C.; Foster, C.; Norlock, F.E.; Clakins, D.R.; Delbanco, T.L. (1993) *N. Engl. J. Med.* **328**: 246-52.
3. 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.
4. 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.
5. Callegari-Jacques, S.M. (2004) *"Bioestatística princípios e aplicações"*. São Paulo: Artmed Ed.S.A.
6. Zar, J.H. (1999) *"Biostatistical analysis"* Ed. New Jersey: Prentice Hall.

7. Laponni, J.C. (2000) *“Estatística usando o Excel”*. Ed. Laponni Treinamento.
8. Mello, J.R.B., F.B. Mello & A. Langeloh (2009) *Lat. Am. J. Pharm.* **28**: 183-91.
9. Mello, J.R.B., F.B. Mello & A. Langeloh (2008) *Lat. Am. J. Pharm.* **27**: 10-16.
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. *“Manuel Sobre el. Cuidado y Uso de los Animales de Experimentación”* (1998) Consejo Canadiense de Protección de los Animales. Pp. 281-4.
13. Pereira, A.M.S., A.N. Salomão, A.H. Januário, B.W. Berton, S.F. Amui, S.C. França, A.L. Cerdeira & R.M. Moraes (2007) *Genet. Resour. Crop. Evol.* **54**: 849-54.
14. *Anemopaegma arvense*, Catuaba. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Anemopaegma_arvense.htm>. [Acessado em 20/11/08].
15. Niemenak, N., P.E. Onomo, F. Fotso, R. Lieberei & D.O. Ndoumou (2008) *S. Afr. J. Bot.* **74**: 629-38.
16. *Cola nitida* – Noz de cola.. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Cola_nitida.htm>, [Acessado em 27/04/09].
17. Pereira, C.A., J.H. Yariwake, F.M. Lanças, J.N. Wauters, M. Tits & L. Agenot (2004) *Phytochem. Anal.* **15**: 241-8.
18. Geginato, F.H., C. Kauffmann, J. Schripsema, D. Guillaume, G. Grosmann, E.P. Schenkel (2001) *J. Braz. Chem. Soc.* **12**: 32-6.
19. Fisher, A.A., P. Purcell, & D.G. Le Counter (2000) *J. Toxicol. Clin. Toxic.* **38**: 63-6.
20. Santos, K.C., C.A. Santos & R.M. Oliveira (2005) *J. Ethnopharmacol.* **100**: 306-9.
21. Maluf, H., H.M.T. Barros, M.L. Frochtengarten, R. Benti & J.R. Leite (2006) *Phytoter. Res.* **5**: 262-6.
22. Espinola, E.B., R.F. Dias, R. Mattei & E.A. Carlini (1997) *J. Ethnopharmacol.* **55**: 223-20.
23. *Paullinia cupana* – Guaraná. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Paullinia_cupana.htm>, [acesado em 29/04/09].
24. Guarana. Disponível em: <<http://www.drugs.com/npp/guarana.html>>, [acesado em 29/04/09].
25. *Ptychopetalum uncinatum* – Marapuama. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Ptychopetalum_unicatum.htm>, [acesado em 29/04/09].
26. Tang, W., M. Kubo, K. Harada, H. Hioki & Y. Fukuyama (2009) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**: 882-86.
27. Muira puama (*Ptychopetalum olacoides*). Disponível em: <<http://www.wellness.com/reference/herb/muira-puama.htm>>, [acesado em 29/04/09].
28. Spinosa, H.E., S.L. Góniak & M.M. Bernardi (2006) *“Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária”* Guanabara Koogan.
29. Osweiler, G.D. (1998) *“Toxicologia Veterinária”*. Artes Médicas, Porto Alegre.
30. OPPTS U.S. Environmental Protection Agency. 870.3050 *“Harmonized Test Guidelines - repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents”*. Disponível em: <http://www.epa.gov/docs/OPPTS_Harmonizad/870_Health_Effects_Test_Guidelines>. [Consulta: 05/02/06].
31. OECD *“Test Guidelines for Testing”* (1981-1995). Disponível em: <<http://www.chemdb.nies.go.jp/kis-plus/OECD2.htm>>. [Consulta: 16/02/06].