

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE ORAL AGUDA E EM DOSES REPETIDAS DO
XAROPE CONTENDO OS EXTRATOS DE *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa*
spp. (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) E
MEL DE ABELHAS EM RATOS E RATAS WISTAR

DANIELA JACOBUS

PORTO ALEGRE

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE ORAL AGUDA E EM DOSES REPETIDAS DO
XAROPE CONTENDO OS EXTRATOS DE *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa*
spp. (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) E
MEL DE ABELHAS EM RATOS E RATAS WISTAR

Autora: Daniela Jacobus

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do grau de mestre em
Ciências Veterinárias na área de Farmacologia

Orientador: João Roberto Braga de Mello

PORTO ALEGRE

2006

DANIELA JACOBUS

AValiação DA TOXICIDADE ORAL AGUDA E EM DOSES REPETIDAS DO XAROPE CONTENDO OS EXTRATOS DE *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) E MEL DE ABELHAS EM RATOS E RATAS WISTAR

Aprovada em: 05 de maio de 2006

APROVADO POR:

Prof. Augusto Langheloh

Profa. Fernanda Bastos de Mello

Profa. Fátima Teresa Alves Beira

Catálogo na fonte preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Veterinária da UFRGS

DEDICATÓRIA

Dedico a todos aqueles que se esforçam na busca de novas alternativas de tratamentos que visam a qualidade de vida de humanos e animais. Dedico a Deus, a meus pais, ao meu companheiro, sempre ao meu lado, Deni Charles, ao meu orientador Professor Mello e ao meu futuro profissional.

AGRADECIMENTOS

Muito obrigado a Deus pela força que sempre me passou em todos os momentos de minha vida em especial neste, pelo amor e pela paz de espírito.

Agradeço aos meus pais e minha irmã, pelo incentivo e dedicação em toda a minha formação profissional, pelo amor, paciência e carinho.

Ao meu amor, que esteve a meu lado em todos os momentos, me transmitindo paz e tranquilidade durante todo este processo, obrigado pela presença ou ausência quando preciso e pelo amor e felicidade que passamos um ao outro.

Gisele, Raquel e Carina, obrigada pela ajuda na execução dos experimentos e muito mais pela amizade que pra sempre ficará no coração.

À empresa Cibecol e ao Departamento de Farmacologia da UFRGS, pelo apoio financeiro do projeto.

Ao meu orientador, Prof. Mello pela paciência e cobrança e também pelo apoio e auxílio prestados quando necessário.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE ILUSTRAÇÕES OU FIGURAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS, UNIDADES E SIGLAS.....	11
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1. RORIPA NASTURTIUM (AGRIÃO).....	16
2.1.1. DESCRIÇÃO BOTÂNICA.....	17
2.1.2. CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	17
2.1.3. USOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E NUTRICIONAIS.....	18
2.1.4. ESTUDOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS.....	19
2.2. MUSA SPP. (BANANEIRA).....	20
2.2.1. DESCRIÇÃO BOTÂNICA.....	20
2.2.2. CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	20
2.2.3. USOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E NUTRICIONAIS.....	21
2.2.4. ESTUDOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS.....	21
2.3. FICUS CARICA (FIGO).....	23
2.3.1. DESCRIÇÃO BOTÂNICA.....	23
2.3.2. CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	24
2.3.3. USOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E NUTRICIONAIS.....	25
2.3.4. ESTUDOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS.....	25
2.4. TAGETES MINUTA L. (CHINCHILIA).....	27
2.4.1. DESCRIÇÃO BOTÂNICA.....	27
2.4.2. CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	28
2.4.3. USOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E NUTRICIONAIS.....	30
2.4.4. ESTUDOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS.....	31
2.5. MEL DE ABELHAS.....	32
2.5.1. CONSTITUINTES QUÍMICOS.....	32
2.5.2. USOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E NUTRICIONAIS.....	32
2.5.3. ESTUDOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS.....	33
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
3.1. MEDICAMENTO FITOTERÁPICO.....	35
3.2. ANIMAIS.....	36
3.3.1. TOXICIDADE ORAL AGUDA (DL ₅₀) DO FITOTERÁPICO XAROPE DE AGRIÃO COMPOSTO® CIBECOL.....	36
3.3.2. TOXICIDADE ORAL DE DOSES REPETIDAS DO FITOTERÁPICO XAROPE DE AGRIÃO COMPOSTO® CIBECOL.....	39
3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
4. RESULTADOS.....	42

4.1 TOXICIDADE ORAL AGUDA DO FITOTERÁPICO XAROPE DE AGRIÃO COMPOSTO® CIBECOL.....	42
4.1.1. DESENVOLVIMENTO PONDERAL DOS ANIMAIS	42
4.1.2. CONSUMO DE RAÇÃO	44
4.1.3. CONSUMO DE ÁGUA	45
4.2. TOXICIDADE ORAL DE DOSES REPETIDAS DO FITOTERÁPICO XAROPE DE AGRIÃO COMPOSTO® CIBECOL	46
4.2.1. DESENVOLVIMENTO PONDERAL DOS ANIMAIS	46
4.2.2. PESO DE ÓRGÃOS	47
4.2.3. CONSUMO DE RAÇÃO	49
4.2.4. CONSUMO DE ÁGUA	50
4.3. EXAMES COMPLEMENTARES.....	51
4.3.1. EXAMES HISTOPATOLÓGICOS	51
4.3.2. EXAMES DE SANGUE (HEMOGRAMA E BIOQUÍMICO).....	52
5. DISCUSSÃO.....	55
6. CONCLUSÕES	60
TOXICIDADE AGUDA	60
TOXICIDADE CRÔNICA.....	60
REFERÊNCIAS	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Médias \pm desvios padrão do desenvolvimento ponderal diário (%) do grupo tratado com a dose única do Xarope de Agrião Composto® Cibecol de 26 ml/kg (20X) comparadas ao grupo controle (veículo) durante os 14 dias de observação (n=12) (1º dia =100%).....	42
TABELA 2	Médias \pm desvios padrão do consumo de ração (%) em relação à massa corporal dos ratos do grupo tratado com a dose única de 26 ml/kg (20X) do Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas aos mesmos dados do grupo controle (veículo) durante os 14 dias de observação. (n=12).....	42
TABELA 3	Médias \pm desvios padrão relativas ao consumo de água (%) em relação à massa corporal dos animais do grupo tratado com a dose única de 26 ml/kg (20X) do Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas ao grupo controle (veículo) durante 14 dias de observação. (n=12).....	43
TABELA 4	Média do peso percentual corporal (%) \pm desvios padrão da média dos grupos 1X (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) e controle comparados entre si. Média expressa pela soma dos pesos percentuais diários (n=20) dividida pelo número de dias de tratamento.....	45
TABELA 5	Médias percentuais (%) \pm desvios padrão dos pesos dos órgãos em relação à massa corporal dos animais tratados com as doses 1X - terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg), 10X (13 ml/kg), durante 30 dias com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas ao grupo controle. (Soma das médias diárias divididas pelo nº de dias de tratamento) (n=20).....	46
TABELA 6	Média percentual (%) \pm desvios padrão do consumo de ração em relação à massa corporal dos animais dos grupos tratados com as doses 1X - terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg), 10X (13 ml/kg), durante 30 dias com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas ao grupo controle. (Soma das médias diárias dividida pelo nº de dias de tratamento) (n=20).....	47
TABELA 7	Média percentual (%) \pm desvios padrão de consumo de água em relação à massa corporal dos grupos tratados com as doses 1X - terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg), 10X (13 ml/kg), durante 30 dias com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas ao grupo controle. (Soma das médias diárias dividida pelo nº de dias de tratamento) (n=20)	48
TABELA 8	Hemograma de animais tratados por 30 dias consecutivos com o veículo do Xarope de Agrião Composto® Cibecol (CONTROLE) e animais tratados com a dose de 13 ml/kg (10 X) do mesmo xarope. (n=10) São demonstrados os valores com a respectiva unidade \pm desvio padrão.....	50
TABELA 9	Bioquímica sanguínea de animais tratados por 30 dias consecutivos com o veículo do Xarope de Agrião Composto® Cibecol (CONTROLE) e animais tratados com a dose de 13 ml/kg (10 X) do mesmo Xarope demonstrada com valores absolutos \pm desvio padrão. (n=10).....	52

LISTA DE ILUSTRAÇÕES OU FIGURAS

FIGURA 1	<i>Roripa nasturtium</i> (Agrião) - Disponível em: http://www2.correioweb.com.br/hotsites/alimentos/agriao/alimentos.htm	16
FIGURA 2	<i>Musa spp.</i> (Banana) - Disponível em: http://www.seasite.niu.edu/Thai/fruits/banana.htm	19
FIGURA 3	<i>Ficus carica</i> (figo) - Disponível em: http://www.rz.uni-karlsruhe.de/~db50/FOTO - Archiv/	22
FIGURA 4	Partes constituintes do <i>Ficus carica</i> - Disponível em: http://www.saberweb.com.br/natureza/figo.htm	23
FIGURA 5	Flores de <i>Tagetes minuta</i> - Disponível em: http://193.2.99.131/etolja/zamet.htm	26
FIGURA 6	Potes com extrato de <i>Tagetes minuta</i> demonstrada ao fundo – Disponível em: http://www.essentialoils.co.za/essential-oils/tagetes.htm	27
FIGURA 7	Fórmula química de 7 tiopenos encontrados em <i>Tagetes minuta</i> com atividade antiviral. α -T indica α -Tiopenos e os números indicam os números de tiopenos na fórmula (HUDSON, 1990).....	29
FIGURA 8	Mel de abelhas - Disponível em: http://mustelid.blogspot.com/2005_06_01_mustelid_archive.html...	31
FIGURA 9	Desenvolvimento ponderal (%) de animais tratados com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol nas doses terapêutica (1X – 1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) durante 30 dias consecutivos comparado ao grupo controle (veículo).(1º dia=100%) (n=20).....	44
FIGURA 10	Peso percentual dos órgãos (%) em relação à massa corporal de animais tratados com as doses de 1X (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) do Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparados aos do grupo controle (veículo).....	45
FIGURA 11	Consumo médio percentual (%) diário de ração em relação à massa corporal de animais tratados durante 30 dias consecutivos com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol nas doses 1X – terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) comparadas ao grupo controle (veículo).(n=20).....	47
FIGURA 12	Consumo médio (%) de água em relação à massa corporal de animais tratados durante 30 dias consecutivos com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol nas doses 1X – terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) comparadas ao grupo controle (veículo) (n=20).....	48
FIGURA 13	Leucograma de ratos tratados por 30 dias consecutivos com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol na dose 10X maior que a terapêutica (13 ml/kg) comparada ao grupo controle (veículo).(n=10).....	51

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS, UNIDADES E SIGLAS

%	Porcento
OMS	Organização Mundial da Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDC	Reunião de Diretoria Colegiada
nº	Número
RE	Resolução
®	Marca registrada
cm	Centímetro
DNA	Ácido desoxirribonucléico
g	Gramma
mg	Miligramma
kg	Quilogramma
RDAs	Ingestões dietéticas recomendadas
ml	Mililitro
FX	Fator X
MNNG	N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidina
NaF	Fluoreto de sódio
HDL	Lipoproteína de alta densidade
TAGMI	<i>Tagetes minuta</i>
β	Beta
+	Mais
CO ₂	Dióxido de carbono
Cia.	Companhia
&	E
Ltda.	Limitada
Ca	Cálcio
Fe	Ferro
q.s.p.	Quantidade suficiente para
pH	Potencial hidrogeniônico
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
CREAL	Centro de Criação e Experimentação de Animais de Laboratório
ICBS	Instituto de Ciências Básicas da Saúde
OECD	<i>Organization for Economic Co-operation and Development</i> (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico)
h	Horas
ALT	Alanina-aminotransferase
AST	Aspartato-aminotransferase
GGT	Gama-glutamyl-transpeptidase
ANOVA	Análise de variância
<	menor do que
=	Igual
±	mais ou menos
mm ³	milímetro cúbico
nihil	Zero
dl	Decilitro

U	unidade
l	litro
mmol	milimolar

RESUMO

O fitoterápico Xarope de Agrião Composto Cibecol[®] é uma associação de extratos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) e mel de abelhas. Avaliou-se a segurança deste fitoterápico através de estudos de toxicidade aguda e subcrônica, tendo como base a resolução N^o 90, de 16 de março de 2004 da ANVISA. Para o teste de toxicidade aguda, ratos Wistar de ambos os sexos foram tratados por via oral com uma única dose de 26 ml/kg, correspondendo a 20 vezes a dose terapêutica indicada pelo fabricante para seres humanos adultos. Os resultados revelaram não haver sinais de toxicidade sistêmica, não causando interferência no desenvolvimento ponderal dos animais, nos consumos de água e ração, nas produções de urina e fezes, bem como alterações macroscópicas nos órgãos dos animais. Avaliou-se também a exposição a doses repetidas do fitoterápico. Constituíram-se em quatro grupos experimentais (10 animais/sexo/dose), onde administrou-se por via oral a ratos Wistar, durante 30 dias, doses diárias de 1,3 ml/kg, 6,5 ml/kg e 13 ml/kg, respectivamente a dose terapêutica indicada pelo fabricante para seres humanos adultos, 5 vezes, e 10 vezes a dose terapêutica, além de um grupo controle, onde foi administrado o veículo do fitoterápico. Os resultados revelaram ausência de toxicidade sistêmica, fundamentados na ausência de alterações hematológicas e bioquímicas sanguíneas, bem como no peso e análises histopatológicas dos órgãos, nos diferentes grupos. Concluiu-se que, a utilização do fitoterápico nas doses e períodos referidos, pode ser considerada segura.

Palavras-chave: *Roripa nasturtium*, *Musa spp.*, *Ficus carica*, *Tagetes minuta*, mel, toxicidade.

ABSTRACT

The phytotherapeutic Xarope de Agrião Composto Cibecol[®] is an association of extracts of *Roripa nasturtium* Rusby (water-cress), *Musa spp.* (banana tree), *Ficus carica* Linné (fig tree), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) and honey. The safety of the phytotherapeutic was evaluated through studies of acute and sub-chronic toxicity, being based in the resolution N° 90, March 16th, 2004 from ANVISA. For the test of acute toxicity Wistar rats of both sexes were treated orally with a single dose of 26 ml/kg, which corresponds to 20 times the therapeutic dose indicated by the producer for adult humans. The results revealed that there are no signals of systemic toxicity, no interference in the development of weight gain in the animals, in water and feed consume, in the production of urine and feces, neither macroscopic alterations in the animals' organs. It was also evaluated the exposition of repeated doses of the phytotherapeutic (sub-chronic toxicity). Four experimental groups (10 animals/sex/dose) were orally treated during 30 days with daily doses of 1.3 ml/kg, 6.5 ml/kg and 13 ml/kg, respectively the therapeutic dose indicated to humans, 5 times, and 10 times the therapeutic dose, and a control group, receiving the phytotherapeutic vehicle. The results revealed the absence of systemic toxicity, based in the absence of hematological and blood biochemical alterations, as well as weigh and histopatological analysis of organs, in the different groups. It was concluded that the utilization of the referred phytotherapeutic in the mentioned doses and periods might be considered secure.

Key Words: *Roripa nasturtium*, *Musa spp.*, *Ficus carica*, *Tagetes minuta*, honey, toxicity

1. INTRODUÇÃO

Recentemente, as plantas medicinais consideradas medicamentos de segunda categoria, voltaram à voga com a comprovação de ações farmacológicas relevantes e de uma excelente relação de custo-benefício. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que cerca de 80% da população mundial faz uso de algum tipo de planta na busca de alívio de alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável. Desse total, pelo menos 30% ocorreu por indicação médica. A utilização de plantas medicinais, prática tradicional ainda existente entre os povos de todo o mundo, tem recebido incentivos da própria OMS. São muitos os fatores que vêm colaborando para o desenvolvimento de práticas de saúde que incluam plantas medicinais, principalmente econômicos e sociais.

A utilização das plantas como fonte de medicamentos para o tratamento das enfermidades que acometem a espécie humana remonta a idade antiga. Certamente, a terapêutica moderna composta por um grande número de medicamentos com ações específicas sobre receptores, enzimas e canais iônicos, não teria atingido o grau de desenvolvimento atual se não fosse o auxílio dos produtos naturais, notadamente aqueles derivados das plantas. São inúmeros os exemplos de medicamentos que foram desenvolvidos, direta ou indiretamente, de fontes naturais, especialmente das plantas, incluindo entre outros a morfina, a pilocarpina, os digitálicos, os curares, a quinina, a atropina, escopolamina e o cremolin. Além disso, também são de origem natural, vários medicamentos usados no tratamento do câncer (vimblastina, vincristina, taxol, campotequinas), as estatinas usadas no tratamento das dislipidemias, vários imunossuppressores e antibióticos e, finalmente, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e da degradação da bradicinina, análogos do captopril (desenvolvidos a partir de pesquisas realizadas com o veneno da *Bothrops jararaca*) (YUNES, 2001).

Os fitoterápicos vêm conquistando um mercado cada vez maior. A grande procura por alternativas naturais para tratar e curar enfermidades aumentou o consumo de plantas medicinais sob a forma de chás ou outras preparações ou formas farmacêuticas. Com isso, alguns princípios ativos pouco estudados se tornaram um perigo real para a saúde da população. Para tanto, os estudos de toxicidade pré-clínica, além da avaliação da segurança e eficácia dos fitoterápicos se tornaram de extrema importância.

Visando regulamentar a fabricação e comercialização de produtos fitoterápicos a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) criou a resolução – RDC nº 48 de 16 de março de 2004 que dispõe sobre o registro desses produtos, a resolução – RE nº 90 de 16 de março de 2004 determinou a publicação da “GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS” e a resolução – RE nº 91 de 16 de março de 2004 determinou a publicação da “GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTOS PÓS REGISTRO DE FITOTERÁPICOS”.

Até recentemente, poucos medicamentos fitoterápicos haviam sido estudados cientificamente, visando a confirmação de suas eficácias clínicas e a segurança. Com o crescimento desse mercado em todo o mundo, alguns medicamentos fitoterápicos, comercializados principalmente na Europa, passaram a ser estudados cientificamente, através de ensaios pré-clínicos e clínicos (WAGNER, 1999).

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a toxicidade oral aguda e de doses repetidas do medicamento fitoterápico contendo os extratos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) e mel de abelha (Xarope de Agrião Composto® Cibecol) em ratos, tendo como base o guia para a realização de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, conforme a resolução nº 90, de 16 de março de 2004 da ANVISA.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A palavra fitoterapia é formada de dois radicais gregos: fito vem de *phyton*, que significa planta, e terapia vem de *therapia*, que significa tratamento. Ou seja, tratamento utilizando plantas medicinais.

Plantas medicinais “são aquelas que têm uma história de uso tradicional como agente terapêutico”. O fato de uma planta ter entre seus constituintes precursores químicos de fármacos não necessariamente a caracteriza como planta medicinal; ter precursores de síntese não significa que a planta pode ser utilizada na produção de medicamentos. Os fitofármacos são medicamentos cujos componentes terapeuticamente ativos são exclusivamente de plantas ou derivados vegetais (extratos, sucos, óleos, ceras, etc). Fitofármaco é um fármaco (composto químico com atividade terapêutica) extraído de vegetais ou seus derivados (BRASIL, 2005).

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), em torno de 25% de todos os fármacos prescritos mundialmente vêm de plantas. Dos 252 medicamentos considerados básicos e essenciais pela organização, 11% se originam exclusivamente delas.

2.1. *Roripa Nasturtium* (AGRIÃO)



Figura 1 – *Roripa nasturtium* (Agrião)

Disponível em:

<http://www2.correioweb.com.br/hotsites/alimentos/agriao/alimentos.htm>

2.1.1. Descrição botânica

Pertence à família botânica *Brassicaceae*, fazendo parte desta grande quantidade de vegetais comestíveis, como: repolho, couve, couve-flor, couve de bruxelas, brócolis, rabanete, rúcula (SIMÕES et al., 2000). Seus sinônimos botânicos são encontrados na literatura como: *Nasturtium fontanum* (Lam) Asch., *Cardamine fontana* Lam., *Radicula nasturtium-aquaticum*, *Rorippa nasturtium-aquaticum* (L.) Hayek, *Rorippa nasturtium* Beck, *Sisymbrium nasturtium-aquaticum* L. Outros nomes populares os quais pode ser chamado são: agrião-de-água-corrente, agrião-da-europa, agrião-da-fonte, agrião-da-ponte, agrião-de-lugares-úmidos, agrião-oficinal, berro, cardamia-fontana, cardomodos-rios, mastruço-dos-rios, cresson (francês), water-cress (inglês), crescione (italiano) (PLANTAMED, 2005).

Planta herbácea pequena, que atinge de 15 a 30 cm de altura. Possui caule tenro, oco, carnoso e nodoso, onde se apresentam dois tipos de raízes: as finas e brancas que surgem nas axilas das folhas, e as principais que fixam a planta na terra. As folhas, de coloração verde-escuro bem intenso, são partidas em segmentos nas formas arredondadas ou ovais. As flores são brancas e pequenas, com quatro pétalas. (HECHT, 2004)

Segundo Moreira (1996), é uma planta herbácea de folhas seriadas e flores brancas. Sementes de cor castanha. Originária da Europa e cresce nos córregos ou em lugares úmidos.

2.1.2. Constituintes químicos

Contém iodo, cobre, ferro, enxofre e óleo essencial sulfatado amargo e volátil (essência de mostarda – isosulfocinato de arila) (MOREIRA, 1996).

Também fazem parte de sua composição química o ácido ascórbico (vitamina C), o ácido pantotênico, alanina, arginina, beta-caroteno, fosfato, glicina, gluconasturtina, histidina, potássio, taninos, pró-vitamina A e vitamina K (PLANTAMED, 2005).

A concentração de enxofre nestas plantas é maior nas inflorescências. Dentre os cerca de cem diferentes glicosinolatos isolados até o momento, apenas dez estão presentes em espécies comestíveis de *Brassica*; entre eles, encontram-se glicotropaeolina, sinalbina, sinigrina e glicobrassicina. As enzimas que hidrolisam os

glicosinolatos são produzidas por plantas e por animais ruminantes. Estas atuam sobre os glicosinolatos quando o tecido vegetal é triturado, por exemplo, na mastigação, ou quando a planta é consumida por um animal ruminante. Vegetais da família *Brassicaceae* também contém ascorbigeno, composto derivado do ácido ascórbico. (SIMÕES et al., 2000).

Segundo Quer (1985), o extrato do agrião contém um glicosídeo chamado gliconasturceína em forma de sal potássico. Segundo o autor, em pesquisas recentes, o agrião pode conter de 0,19 a 0,88 gramas de vitamina C em cada quilograma de planta fresca. Nestas pesquisas, foram detectadas pequenas quantidades de iodo.

Segundo Mulet (1997), o gliconasturtosídeo existente nestas espécies possui atividade bociogênica. Ele inibe a peroxidase tireoidea irreversivelmente impedindo a oxidação do iodo pela iodina, bem como o sistema de transporte do iodo pelas células da tireóide, diminuindo a produção de tiroxina.

2.1.3. Usos e indicações terapêuticas e nutricionais

A planta é útil, se utilizada por via oral crua ou verde, em casos de atonia intestinal, raquitismo, afecções escorbúticas, broncopulmonares e da pele e para colestases e/ou desobstrução hepática. A medicina atual aproveita o extrato e o óleo, sobretudo como tônicos e antiescorbúticos; falta qualquer fundamento científico à crença de que a planta nascida distante da água corrente não tem as mesmas propriedades (MOREIRA, 1996).

Segundo Rigo (1992), que nos fala sobre a medicina caseira e popular, o agrião tem ação diurética, mineralizante, fortificante, depurativa, adstringente, estimulante do apetite, nas dispepsias, nas tosses, como vermífugo, em aftas, faringite e amigdalite. A inclusão de espécies de *Brassica* na dieta parece ajudar a proteger contra o câncer de reto e cólon.

Segundo outro autor a folha do Agrião (*Roripa nasturtium*) Possui ainda ação antiinflamatória, antitussígena, cicatrizante, descongestionante, digestiva, expectorante, fluidificante e fortalece os cabelos. É indicado em casos de abscessos, amenorréia (ausência de menstruação), anemia, anorexia, bócio, colecistite, colelitíase, colite, debilidade geral, fortalecimento das gengivas, atonia nos intestinos, fortalece a memória, diminui os efeitos da nicotina, pele (acnes, dermatoses, frieiras, manchas e

sardas), raquitismo, regula o equilíbrio hídrico, reumatismos, rins (anúria, uremia, litíase), aumenta a salivação, varíola, vermes, estase biliar, cálculos nas vias urinárias e cistites (PLANTAMED, 2005).

2.1.4. Estudos farmacológicos e toxicológicos

Os resultados dos testes farmacológicos até agora realizados, indicam que alguns produtos de hidrólise dos glicosinolatos, como indóis e os isotiocianatos, são capazes de induzir a atividade de enzimas das fases 1 e 2 de biotransformação, influenciando, assim, vários processos relacionados com a carcinogênese química, como o metabolismo, a atividade mutagênica e a capacidade dos agentes mutagênicos de ligarem-se ao DNA (SIMÕES et al., 2000).

Segundo os mesmos autores, os primeiros efeitos tóxicos descritos para os isotiocianatos e outros produtos de degradação dos glicosinolatos foram a inibição geral da absorção de iodo pela tireóide e a propriedade de provocar o aparecimento de bócio.

Segundo Quer (1985), não se deve usar o agrião florido ou frutificado. O extrato das folhas do agrião administrado na quantidade de 60 a 150 g/dia em um chá pode aliviar sintomas de bronquite crônica com abundante expectoração muco purulenta.

Rose e colaboradores (2005) relatam que uma dieta rica em crucíferas como o brócolis e o agrião podem inibir algumas enzimas responsáveis por alguns tipos de câncer, suprimindo assim, a carcinogênese celular. Conforme Conaway e colaboradores. (2002) e Hecht e colaboradores. (1995), os estudos mostram que as crucíferas através da ação dos isotiocianatos inibem o desenvolvimento de tumores em muitos modelos experimentais investigados e eles têm sido investigados como possíveis agentes químicos preventivos de tumores humanos específicos.

2.2. *Musa spp.* (Bananeira)

FIGURA 2 – *Musa spp.* (Banana) - Disponível em:
<http://www.seasite.niu.edu/Thai/fruits/banana.htm>

2.2.1. Descrição botânica

A bananeira (*Musa spp.*) é originária da Ásia. Pertencente da família *Musaceae* é uma planta herbáceo-arborescente. É cultivada há mais de 4000 anos (MOREIRA,1996).

Planta rizomática, com pseudocaule formado pelas bainhas invaginantes das folhas; folhas simples, longo-pecioladas, grandes; flores em espigas esbranquiçadas, cobertas por espatas carnosas (MEDICINACOMPLEMENTAR, 2004).

2.2.2. Constituintes químicos

O fruto da bananeira, a banana, contém fécula, açúcar, água, hidrato de carbono, cinzas, proteína e matéria gordurosa. Existe uma seiva no seu tronco que, extraída contém 5,4 % de tanino e azoato e oxalato de potássio (MOREIRA, 1996).

Carboidratos, proteínas, sais minerais, ácidos tânico, ácido acético, ácido gálico, ácido málico, tiramina e diversas vitaminas fazem parte de sua composição (MEDICINACOMPLEMENTAR, 2004).

2.2.3. Usos e indicações terapêuticas e nutricionais

Moreira (1996) cita que no uso popular e medicina caseira o **fruto**, além de alimento, combate a nefrite, hidropsia, inflamações do fígado, acidez gástrica e constipação intestinal. A **seiva** com açúcar é usada contra tosse. As partes mais usadas são o fruto e a seiva do pseudo-caule. O fruto tem aplicações especiais contra a diarreia, a erisipela e afecções congêneres, fazendo-se dela um xarope muito usado para a cura das bronquites, tuberculose e dispepsias. Segundo ele, o fruto é rico em outras matérias nutritivas de grande valor, conforme suas variedades, tanto comestíveis crus, fritos, secos, assados ou transformados em geléias, compotas, pasta ou mesmo reduzido à farinha, em mingaus e bolos. Também são usados na alimentação infantil, para adultos enfermos ou não. São indicados contra retenções de urina, devido à nefrite, úteis no combate às diarreias crônicas. Além das aplicações industriais, útil em disenterias, diarreia, gonorréia, leucorréia, hemorragia, principalmente uterina, inflamações na laringe, aftas, tônico do cabelo e dos músculos, aconselhada e usada contra a tuberculose. A polpa do fruto, quando maduro, é usada como emoliente, porém quando verde é hemostática utilizada topicamente. Depois de assada é anti-diarreica quando administrada por via oral. As flores são melíferas e quando novas podem ser comidas como legume, servindo para conserva em vinagre, sendo aconselhadas também para afecções intestinais. O extrato de suas folhas é utilizado oralmente contra afecções do pulmão e topicamente para a cura de algumas doenças relacionadas à visão. Até mesmo o pedúnculo florífero é sudorífero e quando macerado e desfeito em água usa-se para combater as disenterias quando administrado por via oral.

2.2.4. Estudos farmacológicos e toxicológicos

Na Faculdade de Ciências Médicas de Matanzas, em Cuba, foram realizados estudos cromatográficos da fração fenólica das folhas e do pseudotalo da *Musa sp.* e foram comprovados os efeitos analgésicos e inibidores da atividade exploratória de ratas em campo aberto, quando administrado o extrato alcoólico 30 % do pseudotalo, e o efeito inibidor sobre a peroxidação lipídica em um homogeneizado de cérebro de ratas. Além disso, foram comparadas as propriedades químico-farmacêuticas dos extratos

fluidos das folhas e dos pseudotalos. Estes trabalhos sugerem que grande parte das propriedades biológicas atribuídas e comprovadas desta planta deve-se a presença da fração fenólica. Muitos fenóis possuem propriedades antioxidantes podendo inibir a peroxidação lipídica *in vitro* e *in vivo*. Neste estudo específico, o extrato das folhas da *Musa sp.* ABB, nas doses 102, 109 e 144 mg/kg de massa corporal, inibiu o edema induzido em pata de ratos com carragenina. O extrato etanólico à 70% das folhas produziu um aumento no limiar da dor das ratas (URQUIZA et al, 1997). No mesmo estudo é citado que em Cuba tem-se utilizado as folhas e a casca do fruto para o tratamento tópico para papilomatose; o uso da seiva do pseudotalo para deter a hemoptise gerada pela tuberculose e com mel de abelhas para tratar a asma brônquica. Possui propriedades analgésicas e protege o sistema linfóide e eritróide da ação dos citostáticos.

Goel e colaboradores. (2001), em estudo realizado na Índia, indicaram que o extrato metanólico da polpa da fruta (50 mg/kg, duas vezes ao dia por 5 dias consecutivos) mostrou significativo efeito contra úlceras gástricas e atividade antioxidante na mucosa estomacal. Lewis e colaboradores. (1999) demonstraram que um flavonóide natural presente no extrato da polpa da fruta protege contra as erosões induzidas pelo ácido acetil salicílico na mucosa gástrica, tendo ação estatisticamente significativa. Em outro estudo foi analisada a ação do extrato da banana contra o veneno de crotalídeos em ratos (*in vivo*) e *in vitro*. O extrato foi bastante efetivo no experimento *in vitro* quando adicionado antecipadamente ao veneno, porém os resultados *in vivo* demonstraram que não houve proteção suficiente. A ação contra o veneno poderia ser resultante dos componentes do extrato, entre eles polifenóis e taninos, possíveis responsáveis talvez pela ação de inativação de proteínas do veneno (BORGES et al., 2005).

2.3. *Ficus carica* (Figo)

Figura 3 – *Ficus carica* (figo) - Disponível em: http://www.rz.uni-karlsruhe.de/~db50/FOTO - _Archiv/

2.3.1. Descrição botânica

A figueira (*Ficus carica*) pertence à família *Moraceae* (SIMÕES et al., 2000)

Pode atingir em média oito metros de altura, é originária da região do mediterrâneo e seu uso iniciou-se na pré-história. Seus ramos frágeis possuem folhas recortadas entre cinco e sete lobos, suas flores de pequeno tamanho desenvolvem-se no interior de suas infrutescências. Os seus frutos são de estruturação carnuda e succulenta, têm a coloração branco-amarelada até roxa, são comestíveis e altamente energéticos, pois são ricos em açúcar e geralmente são confundidos com as infrutescências da árvore (SABERWEB, 2004).

FIGURA 4 – Partes constituintes do *Ficus carica* - Disponível em:
<http://www.saberweb.com.br/natureza/figo.htm>

2.3.2. Constituintes químicos

Segundo Simões e colaboradores (2000), existem na planta furanocumarinas capazes de induzir a fotossensibilização.

Estudos químicos vêm sendo realizados com espécies de *Ficus* e revelam a presença de furanocumarinas, lactonas, triterpenos, esteróis, flavonóides livres e glicosilados. Alguns extratos de *Ficus* revelaram atividade bactericida (*F. sycomorus* L., *F. benjamina* L., *F. benghalensis* L., *F. religiosa* L. e *F. racemosa*), anti-inflamatória (*F. racemosa*) no trato gastrointestinal (*F. sur*), anti-helmíntica (*F. platyphylla*, *F. glabrata*) (ALVES, 2001).

Apesar de ricos em calorias – 260 kcal em cinco unidades, os figos secos são altamente nutritivos, contribuindo com um quinto das RDAs (ingestões dietéticas recomendadas) de cálcio, ferro e magnésio, assim como com 5g de fibra, mais 750 mg de potássio e quantidades razoáveis de vitamina B6 e folato. O consumo de figos junto com uma fruta cítrica ou outra fonte de vitamina C aumenta a absorção de ferro do fruto. Tanto o figo fresco quanto o seco são ricos em pectina, uma fibra solúvel, que ajuda a reduzir o colesterol do sangue (UNILAVRAS, 2004).

2.3.3. Usos e indicações terapêuticas e nutricionais

Meira (1946) diz em seu dicionário de plantas medicinais que o figo é capaz de combater a bronquite e moléstias do aparelho respiratório.

Rigo (1992), em seu livro sobre alimentação e saúde, comenta que o chá e o xarope de folhas de figueira combatem a bronquite, se ingerido várias vezes ao dia.

Moreira (1996) cita que o figo pode ser empregado como adoçante e laxativo. Com o pó de figos torrados faz-se uma espécie de café recomendado na bronquite e na coqueluche. Segundo ele, os figos possuem propriedades emolientes.

O látex de algumas espécies de *Ficus* (*Moraceae*) tem sido tradicionalmente utilizado como vermífugo na América do Sul e Central. Têm se aceitado que a atividade anti-helmíntica se deve á fração proteolítica chamada ficina (AMORIM et al., 1999).

2.3.4. Estudos farmacológicos e toxicológicos

O látex de *Ficus carica* administrado em doses de 3 ml/kg/dia, durante 3 dias consecutivos em estudo realizado, foi efetivo na remoção de *Syphacia obvelata* (41,7%) e não eliminou significativamente a *Aspicularis tetraptera* (2,6%) e *Vampirolepis nana* (8,3%). Foi observada forte toxicidade aguda com enterite hemorrágica nos animais (AMORIM et al., 1999).

Ippen (1982) relata que foi observada reação de fototoxicidade em vários pacientes após o consumo de suco de figos frescos. Sugere que a reação pode se dever a presença de furanocumarinas.

Alguns efeitos clínicos potenciais das furanocumarinas são queimaduras por exposição ao sol após a utilização ou manipulação de extratos da planta; dermatoses foram relatadas pelo uso em preparações caseiras de bronzeadores (SIMÕES et al., 2000).

Porém em seu estudo, Zaynoun e colaboradores. (1984) investigaram a presença e níveis de furanocumarinas em diversas partes do *Ficus carica*, incluindo na resina. Os resultados mostraram que o psoraleno e o bergapteno são os únicos componentes fotoativos significativos e estão presentes em grande quantidade nas folhas e não foi detectada no fruto. Os níveis de psoraleno são muito mais altos do que os de bergapteno. Concentrações são mais baixas no outono se comparadas as do verão e

primavera. Isto sugere que as reações ocorrem inicialmente, devido ao psoraleno. A ingestão da fruta, segundo ele, não causa fotossensibilização.

Dechamp e colaboradores. (1995) relataram um caso de reação anafilática ocorrida logo após a ingestão de figos frescos (*Ficus carica*).

Em um estudo comparativo entre a ação do látex da figueira e o ácido salicílico a 10% no tratamento tópico da papilomatose nos tetos de vacas, os dois demonstraram ter efeitos terapêuticos similares (HEMMATZADEH et al., 2003).

Outro estudo, este *in vitro*, investigou o efeito das proteases derivadas do *Ficus carica* na coagulação do sangue humano. A ficina derivada do *Ficus carica* encurtou o tempo de ativação parcial da tromboplastina e o tempo de protrombina em plasmas normais e em plasmas deficientes de fatores de coagulação, exceto de plasmas deficientes de fator X (FX). Este estudo sugere que a potência hemostática das proteases do *Ficus* é baseada na ativação do fator de coagulação humana X (FX) (RICHTER et al, 2002).

Agabeili & Kasimova (2005) demonstraram que o extrato das plantas *Armoracia rusticana*, *Ficus carica*, *Zea mays* e suas misturas diminuíram o nível de mutações (genotoxicidade) induzidas por N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidina (MNNG) em células de *Vicia faba* e mutações induzidas por NaF em células da medula de ratos.

Perez e colaboradores (2003) apresentam em seu estudo que o extrato de *Ficus carica* tende a normalizar os valores de ácidos graxos e vitamina E no plasma sanguíneo em ratos diabéticos.

Serraclara e colaboradores (1998) mostram em seu trabalho que a adição do extrato do *Ficus carica* na dieta de *diabetes mellitus* insulino-dependente pode ajudar no controle da glicemia pós-prandial.

Perez e colaboradores (1999), em seu estudo, notaram a influência de compostos presentes na decocção da folha da figueira no catabolismo de lipídeos.

Canal e colaboradores (2000) relataram a ação do extrato de folhas de *Ficus carica* sobre a glicemia e o colesterol. Neste experimento, a diabetes foi induzida e os níveis de colesterol total e HDL, diminuíram após a administração do extrato, assim como da glicemia.

2.4. *Tagetes minuta* L. (Chinchilia)



Figura 5 – Flores de *Tagetes minuta* - Disponível em: <http://193.2.99.131/etolja/zamet.htm>

2.4.1. Descrição botânica

Tagetes engloba algumas espécies da família das Compostas, todas originárias do México e introduzidas no Brasil há muitos anos, onde se aclimataram perfeitamente. *Tagetes minuta* L., segundo Kissmann e Groth apud Souza e colaboradores (2000), pertence à família *Compositae* ou *Asteraceae*, subfamília *Asteroideae*, gênero *Tagetes*, espécie *Tagetes minuta* Linné, com código TAGMI (*TAGetes Minuta*). A espécie *minuta* faz referência ao tamanho das flores e não da planta, que pode alcançar até 2 metros de altura. A planta é popularmente denominada chinchilia, vara-de-rojão, rabo-de-foguete, cravo-de-defunto, cravo-de-urubu, chinchilho, coari, coari-bravo, estrondo. *Tagetes minuta* é uma planta reproduzida por semente, com germinação na primavera e verão, na Região Sul do Brasil; apresenta ciclo de 120-150 dias até a formação de sementes. Ocorre em terrenos secos e desenvolve-se melhor naqueles cultivados, de boa fertilidade e em áreas onde se efetuaram.

Neste grande grupo (*Asteraceae*) são encontrados o óleo essencial, terpenóides, compostos acetilênicos, fitomelaninas, ácido caféico e seus ésteres, flavonóides e alcalóides (LUCAS, 1942).

Seus sinônimos botânicos são: *Tagetes bonariensis* Pers., *Tagetes glandulifera* Schrak, *Tagetes glandulosa* Schrank ex Link, *Tagetes porophyllum* Vell., entre outros. Pode ser chamada também de erva fedorenta, rosa de lobo, voadeira, cravo-de-defunto, camomila americana (PLANTAMED, 2005).

2.4.2. Constituintes químicos



FIGURA 6 – Potes com extrato de *Tagetes minuta* demonstrada ao fundo – Disponível em: <http://www.essentialoils.co.za/essential-oils/tagetes.htm>

As partes mais utilizadas da planta são as flores, sementes e a raiz (PLANTAMED, 2005).

O cineol, linalol, carvona, ocimento, dextra-linoleno, fenol, anetol, eugenol, quercetagetina são alguns de seus componentes descritos (PLANTAMED, 2005).

Na literatura pesquisada, os autores descrevem os componentes existentes no óleo essencial da *Tagetes minuta* com diversas composições diferentes e em proporções em vários graus.

Quer (1985) relata a existência de 30 % de ocimeno e 3 % de limoneno dextrógiro no óleo essencial.

Singh apud Souza (2000), baseados em vários estudos realizados em diferentes partes do mundo, efetuaram uma análise do óleo essencial das flores de *Tagetes minuta* L. do noroeste do Himalaia, identificando entre os 20 componentes os seguintes como os principais: (2)- β -ocimeno (39,44%), dihidrotagetona (15,43%), (2)-tagetona (8,78%), (E)-ocimenona (14,83%) e (Z)-ocimenona (9,15%).

Após a extração com CO₂ do óleo da *Tagetes minuta* L. foram identificados componentes já descritos acima como: limoneno (15%), cis-ocimeno (19,3%), diidrotagetona (5,2%), cis-ocimenona (13,3%) e trans-anetol (9,9%) o qual foi detectado no óleo hidrodestilado também (DAGHERO et al., 1999).

Outro que realizou a extração do óleo essencial da flor da *Tagetes minuta* foi Kaul et al (2005), que encontraram limoneno + β – felandreno (4,7%), (Z) – β – ocimeno (36,8%), diidrotagetona + (E) – β – ocimeno (15,5%), (Z) – tagetona (17,1%), (Z) – tagetenona (3%) e (E) – tagetenona (7,5%).

Segundo Rodriguez & Mabry (1977), a *Tagetes minuta* seria rica em componentes secundários como monoterpenos acíclicos e bicíclicos, sesquiterpenos, flavonóides e tiopenos.

Hethelyi e colaboradores (1986), determinaram a atividade de 5 componentes secundários da *Tagetes minuta*: beta-ocimeno, diidrotagetona, tagetona, (Z)-ocimeno e (E)-ocimeno. Quando testou sobre 40 cepas de bactérias e fungos o óleo essencial de *Tagetes minuta* e teve 100% de efeito inibitório sobre as bactérias e Gram positivas e 95 % de efeito inibitório sobre as bactérias Gram negativas e 100% de efeito inibitório sobre fungos.

Hudson (1990) testou os variados componentes secundários para atividade anti-viral e determinou que os tiopenos demonstraram grande atividade anti-viral em pequenas doses. Moléculas com dois ou mais unidades de tiopenos mostraram a atividade mais alta. Em todos os casos o sucesso foi maior contra vírus envelopados. Hudson testou 32 tiopenos, avaliando a sua eficácia e determinou os 10 mais efetivos (Figura 7).

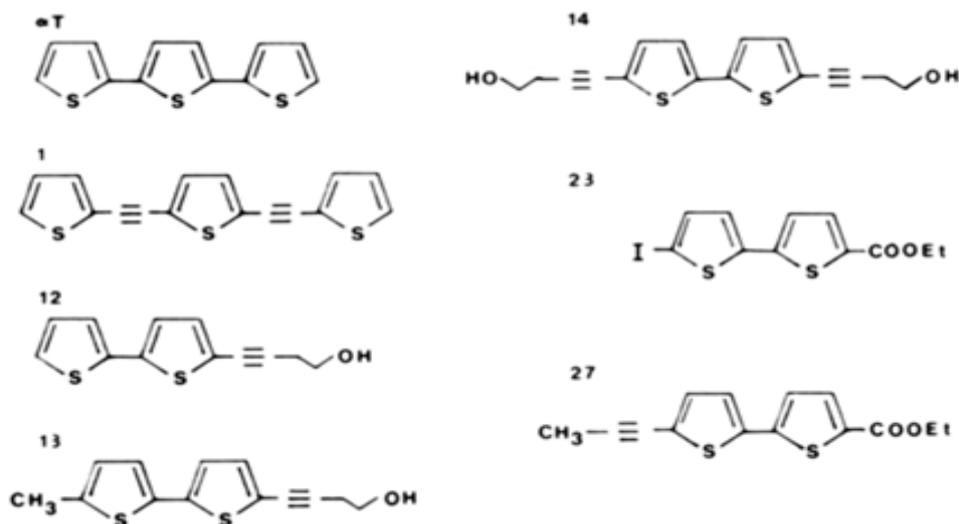


FIGURA 7 – Estrutura química de 7 tiopenos encontrados nas flores de *Tagetes minuta* com atividade antiviral. α -T indica α -Tiopenos e os números indicam os números de tiopenos na fórmula (HUDSON, 1990).

Atkinson e colaboradores (1964) foram os primeiros a encontrar tiopenos na *Tagetes minuta*. Comparando os resultados de Atkinson com os de Hudson observamos que 7 dos 10 mais efetivos tiopenos contra vírus são encontrados na *Tagetes minuta*.

2.4.3. Usos e indicações terapêuticas e nutricionais

Possui propriedades antifúngicas, anti-helmínticas, anti-sépticas, inseticida, repelente, sudoríferas, contra o reumatismo e resfriados. É indicado no tratamento de gripes, tosse, bronquite, como calmante e laxativo (PLANTAMED, 2005).

Outros autores relatam que seu óleo essencial possui propriedades inseticidas, antifúngicas e antissépticas (BESORA ORRIOLS apud QUER, 1985).

Há evidências que alguns de seus componentes químicos atuam contra organismos como fungos (CHAN et al. 1975), fungos patogênicos (CAMM et al. 1975), bactérias (GROVER & RAO 1978), vermes redondos em geral (LOEWE, 1974), nematódeos (GRAINGE & AHMED, 1988) e numerosos insetos através de vários mecanismos diferentes (JACOBSON, 1990; SAXENA & KOUL, 1982; MARADUFU, 1978; SAXENA & SRIVASTAVA, 1973).

Segundo Moreira (1996), as flores de *Tagetes minuta* são muito empregadas quando cozidas ou em infusão contra as dores reumáticas, os resfriados e a tosse; as

raízes e as sementes apresentam efeitos laxativos.

Chandhoke & Ghatak (1969), trabalharam em animais experimentais e determinaram que o óleo possui propriedades de hipotensão, broncodilatação, espasmolítica, ant-inflamatória e tranqüilizantes.

2.4.4. Estudos farmacológicos e toxicológicos

Alguns estudos têm citado a atividade antimicrobiana do extrato de *Tagetes minuta*. Souza e colaboradores (2000) sugerem a possibilidade de sua utilização após decocto, como antiséptico e desinfetante. Este estudo demonstrou que *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *Salmonella* possuem sensibilidade ao decocto, evidenciando ação seletiva.

Barbosa e colaboradores (1994) revelaram pequena atividade antimicrobiana do extrato fluido de plantas medicinais brasileiras (*in vitro*), dentre elas a *Tagetes minuta* (chinchilia ou cravinho), não sendo notada nenhuma atividade contra bacilos Gram negativos utilizados no experimento.

Tereschuk e colaboradores (1997) testaram a atividade dos flavonóides das folhas de *Tagetes minuta* como antimicrobianos. Segundo eles, o principal componente do extrato: quercetagetina-7 arabinosil-galactosídeo, mostrou significativa atividade antimicrobiana sobre os microorganismos patogênicos testados. O extrato total e frações com diferentes solventes, obtidos das folhas de *Tagetes minuta* mostraram diversos graus de atividade antimicrobiana contra microorganismos Gram positivos e Gram negativos. As mesmas frações foram inativas contra espécies de *Lactobacillus*, *Zymomonas* e *Saccharomices*.

Existem relatos de casos de intoxicação por *Tagetes minuta*. Watt & Breyer-Brandwijk (1932), mencionam a morte de crianças na África do Sul a qual foi reportada devido ao fato de terem permitido que as mesmas dormissem próximas a *T. minuta*: “Infelizmente não foi feita a devida investigação destas ocorrências e há dúvidas se a planta teria sido a causa das mortes.” Hurst (1942) menciona que na Austrália em 1935, a planta era suspeita de causar a morte de muitas vacas, mas as evidências eram fracas e afirma também que em grande quantidade quando ingerida no estágio de florescimento a planta não tem efeito no gado.

2.5. Mel de Abelhas



FIGURA 8 – Mel de abelhas

Disponível em: http://mustelid.blogspot.com/2005_06_01_mustelid_archive.html

2.5.1. Constituintes químicos

Produzido com néctar das flores, coletado e transformado pelas abelhas através da evaporação da água e da adição de enzimas, o mel é composto de água, açúcares (sacarose, frutose, glicose e maltose), ácidos orgânicos, minerais e aminoácidos. Possui vitaminas, quase nenhuma proteína ou gordura e suas características variam de acordo com a flor do qual é extraído o néctar utilizado em sua produção (PLANETANATURAL, 2004).

A mesma fonte nos mostra outra composição e cita que a composição do mel varia muito de acordo com a região e o tipo de flor. A composição citava como componentes a água (17,7%), a glicose (34,0%), frutose (40,5%), sacarose (1,9%), sais minerais (0,18%), potássio, cloreto, cálcio, enxofre, sódio ferro e outros (Fosfato de Ca e Fe, ácidos fórmico e acético, fermentos, vitaminas A, B1, B2, B5, B6, C, E e K, e grãos de pólen).

2.5.2. Usos e indicações terapêuticas e nutricionais

O mel é muito utilizado com extratos de plantas para o combate da tosse em xaropes. Utilizado no combate a distúrbios do aparelho respiratório, como rouquidão, tosse e catarro, para reduzir a gordura corporal e a retenção de líquidos (inchaços), quando usado em pequena quantidade. Suas propriedades medicinais variam conforme o tipo de mel. O de laranjeira atua como calmante, além de exercer leve ação laxante, o de eucalipto favorece as vias respiratórias, desobstruindo-as. O Mel é útil no tratamento

úlceras de estômago, úlceras bucais, pressão arterial alta e constipação, podendo ser aplicados diretamente em queimaduras (PLANETANATURAL, 2004).

2.5.3. Estudos farmacológicos e toxicológicos

Taormina e colaboradores (2001) atribuem a atividade antimicrobiana ao peróxido de hidrogênio que é produzido pela ocorrência natural da glicose oxidada e por componentes fenólicos. Contudo a letalidade e inibição por estes e outros componentes contra os microorganismos, depende da fonte de néctar da florada. Segundo os autores, o mel mais escuro contém um poder anti-oxidante mais intenso que os mais claros e, portanto tem maior atividade antimicrobiana que aqueles.

Outro trabalho cita que o mel pode ser utilizado como um tratamento alternativo na cicatrização de feridas operatórias com deiscência com mesmo efeito anti-séptico (ESPINA, 1989).

Dados da literatura também reportam que uma pomada contendo confrei, própolis e mel é uma opção terapêutica para aplicações superficiais contra reações inflamatórias no tecido subcutâneo em ratos (MAGRO et al, 1987).

Em um experimento onde foram comparadas as eficácias das ações do mel e o Eusol (uma solução desinfetante, muito utilizado no tratamento de ulcerações) no tratamento de úlceras crônicas causadas por anemia falciforme não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos. Isto sugere que o mel possui ação semelhante ao Eusol (OKANY et al., 2004).

Em uma mistura de mel, cera de abelha e óleo de oliva (1:1:1) demonstrou-se que ela aparentemente inibe o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, além de ser útil no tratamento de psoríase, eczema e assaduras (AL-WAILI, 2005).

Alguns estudos testaram a atividade antibacteriana do mel e do própolis produzido pela *Apis mellifera* e *Tetragonisca angustula* contra o *Staphylococcus aureus* e comprovaram que ambos possuem tal atividade (MIORIN et al., 2003).

Jeddar et al. (1985) dizem em seu trabalho que o mel na concentração de 40% tem resultado bactericida sobre várias bactérias gram-positivas e negativas. Em particular, *Salmonella shigella*, *Escherichia coli* enteropatogênica e *Vibrio cholera* (todas elas são as maiores causas de morbidade e mortalidade no mundo). Usado em

concentrações entre 30% e 50% o mel teve ação superior a cefalosporina, ampicilina, gentamicina, nitrofurantoína e ao ácido nalidíxico, inibindo seu crescimento em nove tipos de organismos patogênicos isolados da urina de 149 pacientes com infecção no trato urinário confirmada. Diminuição da parede celular devido ao efeito osmótico, baixo pH e a presença de substâncias bactericidas chamadas inibinas podem contribuir para estas ações encontradas.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Medicamento Fitoterápico

a) Fabricante, Amostra e Composição

O Xarope de Agrião Composto® Cibecol o qual foi utilizado neste estudo foi fornecido pelo laboratório Cibecol Industrial Farmacêutica LTDA., sob o lote de nº 040122, com fabricação em junho de 2004 e com validade de 3 anos. Está registrado no Ministério da Saúde sob o nº 1.0077.0002 e a responsável técnica é Márcia W. da Costa.

A composição deste medicamento fitoterápico é descrita a seguir:

Extrato fluido de <i>Roripa nasturtium</i> Rusby.....	0,048 ml
Extrato fluido de <i>Ficus carica</i> Linné.....	0,040 ml
Extrato fluido de <i>Musa spp</i>	0,066 ml
Extrato fluido <i>Tagetes minuta</i> Linné.....	0,236 ml
Mel de abelhas.....	0,290 g
Veículo q.s.p	1,000 ml

Segundo o fabricante, o veículo é composto por mel de abelhas e água purificada, porém o mel de abelhas também possui propriedades terapêuticas e, portanto também será citado durante o presente trabalho demonstrando sua atividade farmacológica.

As plantas utilizadas para a elaboração deste fitoterápico, neste experimento, têm suas matérias-primas cultivadas em uma área localizada em Riozinho-RS.

b) Indicações terapêuticas, posologia e contra-indicações

Segundo o laboratório Cibecol o Xarope de Agrião Composto® Cibecol é

indicado no tratamento de traqueobronquite e suas manifestações.

A posologia para humanos adultos, segundo o laboratório Cibecol é de 2 (duas) colheres de sopa, 3 (três) vezes ao dia. Para crianças é de 2 (duas) colheres de chá, 3 (três) vezes ao dia.

O produto é contra-indicado para diabéticos.

3.2. Animais

Foram utilizados ratos albinos Wistar, de ambos os sexos, com idade inicial de 120 dias, provenientes do Centro de Criação e Experimentação de Animais de Laboratório da UFRGS (CREAL-UFRGS). Foram adaptados durante, no mínimo 5 dias antes do experimento iniciar, no biotério do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da UFRGS, onde foram mantidos sob condições controladas e constantes, num ciclo de claro e escuro de 12 horas (luz 7:00 - 19:00), recebendo dieta padronizada (ração comercial Nuvilab CR 1- Nuvital, Colombo/PR lote 104) e água "*ad libitum*".

Os animais foram mantidos individualmente em caixas de polipropileno (29 x 12 x 17 cm) com maravalha limpa.

3.3. Protocolo Experimental

O protocolo utilizado neste experimento foi baseado na resolução de nº 90, de 16 de março de 2004 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

3.3.1. Toxicidade oral aguda (DL₅₀) do fitoterápico Xarope de Agrião Composto® Cibecol

a) Tratamento

Foram utilizados 6 animais de cada sexo, conforme o mínimo preconizado pela

Resolução – RE nº 90 de 16 de março de 2004 da ANVISA. Conforme as normas para testes de produtos químicos da diretriz nº 423 da OECD – Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (*Organization for Economic Co-operation and Development*), foi administrada dose única do xarope, por via oral com sonda orogástrica dividida em duas administrações com intervalo de 15 minutos. Isto, devido ao volume administrado por vez, de acordo com a resolução citada, pois o volume máximo a ser administrado por animal deve ser de 2ml/100g de massa corpórea. Ao ultrapassar este volume utiliza-se o intervalo. Foi testada a dose de 26 ml/kg que corresponde à dose 20 vezes maior que a recomendada para humanos adultos com ± 70 kg de massa corporal de acordo como a dose terapêutica (1,3 ml/kg) preconizada.

O grupo será citado como grupo 20X e será comparado a um grupo controle o qual recebeu o veículo em volume correspondente.

b) Sacrifício

Após 15 dias depois do tratamento, 14 destes nos quais os animais foram observados diariamente, os animais foram sacrificados por decapitação e necropsiados. À necropsia, foram examinados todos os órgãos da cavidade abdominal e torácica. Pulmão e coração de um dos animais do grupo foram dissecados e acondicionados em solução de formol tamponado para posterior análise histopatológica.

c) Parâmetros avaliados

Os animais foram observados individualmente após a administração, ao menos uma vez durante os primeiros 30 minutos, periodicamente durante as primeiras 24 horas, dando especial atenção às primeiras 4 horas e após, 1 vez ao dia, no total de 14 dias. Neste período, foram observados: a variação de peso, o consumo de ração e de água.

Os demais parâmetros avaliados neste teste foram: sinais de toxicidade, incluído o tempo de aparecimento, progressão e reversibilidade destes sinais. Alterações da locomoção, frequência respiratória, piloereção, diarreia, sialorréia, alteração do tônus muscular, hipnose, convulsões, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central e

contorções abdominais.

Os exames histopatológicos dos órgãos coletados foram realizados no laboratório de patologia do Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), tendo como responsável o professor David Driemeier.

A observação dos sinais de toxicidade teve por base o trabalho de Almeida (1983) como segue:

a) Avaliação do estado consciente e disposição:

Aparência geral: observa-se se os animais estão excitados ou deprimidos, ou recolhidos em grupos no canto da gaiola.

Frêmito vocal: verifica-se os sinais sonoros emitidos pelos animais estão aumentados.

Irritabilidade: observação do comportamento animal quanto a agressividade.

b) Avaliação da atividade e descoordenação do Sistema Motor

Atividade geral: verifica-se se os animais movimentam-se normalmente.

Resposta ao toque: observa-se se os animais respondem ao estímulo do toque.

Resposta a pinçamento da cauda: com uma pinça aperta-se a cauda do animal e observar a resposta sensitiva de dor.

Marcha anormal: observa-se se o deslocamento do animal dentro da gaiola é normal ou não.

Reflexo de endireitamento: verifica-se a falta de equilíbrio na locomoção do animal.

c) Avaliação da atividade sobre a musculatura esquelética

Tônus de pata: testa-se a capacidade do animal se equilibrar sobre um lápis ou bastão de vidro.

Tônus do corpo: retira-se o animal da gaiola e verifica-se se a musculatura está flácida.

Força para agarrar: avalia-se a capacidade do animal em permanecer seguro a um lápis ou mesmo a grade superior da gaiola.

Ataxia: verifica-se se há irregularidades das ações musculares ou falta de coordenação dessas ações.

d) Avaliação de reflexos

Auricular e corneal: trata-se de comprovar se o animal responde a excitação provocada por cotonete de algodão nas regiões auriculares e corneal, através de movimentação sensitiva do pavilhão auricular e/ou com fechamento das pálpebras.

e) Avaliação da atividade no Sistema Nervoso Central

Tremores e convulsões: trata-se de observar estas alterações nos animais.

Estimulações: trata-se de aquilatar se os animais apresentam efeito estimulador

semelhante ao provocado por drogas como estricnina, picrotoxina e cardiazol.

Straub: observa-se se o animal apresenta cauda ereta, muitas vezes com a ponta quase tocando a cabeça, (devido a espasmo da musculatura próxima a base da cauda e ao redor do ânus), característica dos opiáceos.

Sedação: constata-se se há indícios de sedação dos animais.

Hipnose: verifica-se a ocorrência desses efeitos semelhantemente ao apresentado pelos barbituratos.

Anestesia: pode ser medido por pinçagem da cauda.

f) Avaliação da atividade autônoma

Tamanho da pupila: observa-se se ocorreu contração ou dilatação do diâmetro pupilar.

Lacrimejamento e salivação: trata-se de examinar nos olhos e boca dos animais a presença de secreção que em geral apresentam tonalidade avermelhada.

Ptozes: registra-se a ocorrência de fechamento palpebral que caracteriza as drogas neurolépticas.

Micção: verifica-se se houve aumento, diminuição ou se não ocorreu diferença de volume de urina eliminada pelos grupos teste comparado ao controle.

Defecação: compara-se a quantidade de fezes expelidas pelos grupos teste e controle.

Piloereção: observa-se se há eriçamento dos pêlos.

Respiração: observa-se se a respiração do animal está aumentada ou se há insuficiência respiratória.

3.3.2. Toxicidade oral de doses repetidas do fitoterápico Xarope de Agrião Composto® Cibecol

a) Tratamento e determinação dos grupos

GRUPO CONTROLE (VEÍCULO-mel e água): Os animais (20 – 10 machos e 10 fêmeas) foram tratados durante 30 dias consecutivos, sempre uma vez ao dia, por via oral (gavagem) com sonda oro-gástrica flexível, com a dose total diária de 13 ml/kg.

GRUPO 1 X (1,3 ml/kg – TERAPÊUTICA): Os animais (20 – 10 machos e 10 fêmeas) foram tratados durante 30 dias consecutivos, sempre uma vez ao dia, por via

oral (gavagem) com sonda oro-gástrica flexível, com a dose total diária de 1,3 ml/kg, completada com veículo até o volume de 13 ml/kg. Esta dose é correspondente a dose terapêutica recomendada para humanos.

GRUPO 5 X (6,5 ml/kg): Os animais (20 – 10 machos e 10 fêmeas) foram tratados durante 30 dias consecutivos, sempre uma vez ao dia, por via oral (gavagem) com sonda oro-gástrica flexível, com a dose total diária de 6,5 ml/kg, completada com veículo até o volume de 13 ml/kg. Esta dose é correspondente a dose cinco (5) vezes maior do que a recomendada para humanos.

GRUPO 10 X (13 ml/kg): Os animais (20 – 10 machos e 10 fêmeas) foram tratados durante 30 dias consecutivos, sempre uma vez ao dia, por via oral (gavagem) com sonda oro-gástrica flexível, com a dose total diária de 13 ml/kg, completada com veículo até o volume de 13 ml/kg. Esta dose é correspondente a dose dez (10) vezes maior do que a recomendada para humanos.

b) Coleta de sangue e sacrifício

Após o último dia de tratamento, os animais foram anestesiados com tiopental, o qual foi administrado intra-peritonalmente na dose de 35 mg/kg. Pele e parede abdominal foram incisadas. O sangue foi coletado dos grupos controle e 10X (13 ml/kg) de forma aleatória. Foi coletado o sangue de 10 animais (5 machos e 5 fêmeas) de cada grupo. A coleta de sangue foi realizada na veia cava inferior e enviado para análise, sendo mantido sob refrigeração até a mesma. Após a coleta, os animais foram decapitados e seus órgãos foram avaliados macroscopicamente, acondicionados em formol tamponado para posterior análise histopatológica, assim como os demais grupos testados dos quais não foi coletado o sangue.

c) Parâmetros avaliados

Os parâmetros avaliados foram: alterações comportamentais, desenvolvimento ponderal com acompanhamento da massa corporal diária (g), hemograma completo e

análises bioquímicas do sangue. Os órgãos foram analisados macroscopicamente em todos os grupos e exames histopatológicos foram realizados nos órgãos de animais tratados com o veículo (controle) e aqueles tratados com a maior dose (10X – 13 ml/kg). Diariamente foi avaliado o consumo de ração (g) e de água (ml) dos animais.

Os resultados dos exames histopatológicos foram fornecidos pelo laboratório de patologia do Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), tendo como responsável o professor David Driemeier. Os exames de sangue (bioquímicos e hemograma) foram realizados pelo Laboratório Veterinário de Análises Clínicas Ltda. – PetLab, tendo como responsável técnica, a médica veterinária Márcia Regina Oliveira Cordeiro. Os exames bioquímicos solicitados foram: ácido úrico, ALT, AST, bilirrubina total, creatinina, proteínas totais, triglicerídios, colesterol total, fosfatase alcalina, glicose, potássio, sódio, uréia e GGT.

3.4. Análise estatística

Os dados foram avaliados estatisticamente utilizando-se a Análise de Variância de uma via (ANOVA). As diferenças foram consideradas significativas para $p < 0,05$, com intervalo de confiança de 95%. O programa utilizado para as análises foi o SPSS 12.0.

4. RESULTADOS

4.1 Toxicidade oral aguda do fitoterápico Xarope de Agrião Composto® Cibecol

4.1.1. Desenvolvimento ponderal dos animais

Foram comparados 12 animais por grupo (20X e controle) totalizando 24 animais no total (6 machos e 6 fêmeas por grupo testado). Não houveram diferenças estatísticas significativas comparando-se estes dois grupos (ANOVA de única via). A Tabela 1 mostra o ganho relativo de massa corporal (1º dia = 100%) durante os 14 dias de observação, calculados a partir da mensuração diária da massa corporal (g) de ratos e ratas tratados com uma única dose por via oral do fitoterápico Xarope de Agrião Composto® Cibecol na dose de 26 ml/kg e um grupo controle tratado com veículo. Verificou-se que ambos os grupos apresentaram ganho relativo de massa corporal ascendente, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.

TABELA 1 – Médias \pm desvios padrão do desenvolvimento ponderal diário (%) do grupo tratado com a dose única do Xarope de Agrião Composto® Cibecol de 26 ml/kg (20X) comparadas ao grupo controle (veículo) durante os 14 dias de observação. (n=12) (1° dia=100%)

Dia	20X (n=12)	Controle (n=12)
1	100 \pm 0	100 \pm 0
2	101,07 \pm 5,93	101,11 \pm 1,23
3	101,96 \pm 6,07	100,09 \pm 4,49
4	101,99 \pm 5,82	100,58 \pm 2,04
5	102,40 \pm 6,14	100,18 \pm 1,28
6	102,43 \pm 6,03	100,76 \pm 1,44
7	101,31 \pm 5,93	99,58 \pm 1,33
8	102,72 \pm 5,71	100,15 \pm 1,69
9	101,42 \pm 5,51	100,87 \pm 1,74
10	102,33 \pm 5,58	100,15 \pm 2,02
11	102,15 \pm 6,08	100,88 \pm 1,63
12	101,46 \pm 5,86	100,92 \pm 1,38
13	101,78 \pm 7,03	100,86 \pm 1,49
14	101,48 \pm 5,68	102,45 \pm 2,72

4.1.2. Consumo de ração

Comparando todos os animais tratados com a dose única de 26 ml/kg (20X) e o grupo controle (veículo), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (ANOVA de única via), conforme a Tabela 2. O cálculo foi efetuado a partir do consumo de ração (g) relacionados a massa corporal diária (g) de ratos tratados com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol, com a dose de 26 ml/kg (20X), por via oral.

TABELA 2 – Médias \pm desvios padrão do consumo percentual de ração (%) em relação a massa corporal dos ratos do grupo tratado com a dose única de 26 ml/kg (20X) do Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas aos mesmos dados do grupo controle (veículo) durante os 14 dias de observação. (n=12)

Dia	20 X (n=12)	Controle (n=12)
1	6,60 \pm 2,43	6,99 \pm 0,75
2	6,66 \pm 2,41	8,42 \pm 0,93
3	6,31 \pm 1,55	8,33 \pm 2,25
4	6,69 \pm 1,48	6,17 \pm 1,52
5	7,86 \pm 1,94	7,48 \pm 2,49
6	7,92 \pm 1,77	6,23 \pm 0,56
7	6,78 \pm 2,29	7,71 \pm 0,70
8	8,46 \pm 2,22	7,35 \pm 0,80
9	8,01 \pm 2,16	6,68 \pm 0,75
10	8,02 \pm 1,95	6,63 \pm 0,70
11	8,02 \pm 1,81	5,95 \pm 0,81
12	8,30 \pm 1,85	5,97 \pm 1,85
13	8,19 \pm 2,01	6,22 \pm 0,71
14	6,36 \pm 1,95	6,22 \pm 0,80

4.1.3. Consumo de água

Assim como o consumo de ração, comparando todos os animais tratados com a dose única de 26 ml/kg (20X) ao grupo controle (veículo), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (ANOVA de única via) (Tabela 3). O cálculo foi efetuado a partir do consumo de água (ml) relacionados a massa corporal diária (g) de ratos tratados com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol, com a dose de 26 ml/kg (20X), por via oral.

TABELA 3 – Médias \pm desvios padrão relativas ao consumo percentual de água (%) em relação à massa corporal dos animais do grupo tratado com a dose única de 26 ml/kg (20X) do Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas ao grupo controle (veículo) durante 14 dias de observação. (n=12)

Dia	20 X (n=12)	Controle (n=12)
1	11,57 \pm 5,97	11,06 \pm 2,01
2	12,74 \pm 2,30	14,47 \pm 2,65
3	13,20 \pm 2,39	9,03 \pm 1,74
4	13,10 \pm 4,85	11,26 \pm 1,94
5	12,93 \pm 2,93	14,54 \pm 2,52
6	12,62 \pm 3,86	10,48 \pm 2,03
7	14,04 \pm 3,71	10,88 \pm 2,12
8	12,22 \pm 2,34	11,83 \pm 1,99
9	12,43 \pm 1,99	12,88 \pm 2,29
10	10,89 \pm 1,30	12,37 \pm 2,08
11	11,36 \pm 2,21	12,62 \pm 2,40
12	10,92 \pm 1,91	12,22 \pm 1,83
13	15,99 \pm 3,85	12,43 \pm 2,06
14	13,89 \pm 5,11	11,57 \pm 2,07

4.2. Toxicidade oral de doses repetidas do fitoterápico Xarope de Agrião Composto® Cibecol

4.2.1. Desenvolvimento ponderal dos animais

Foram comparados os dados dos animais tratados com as doses 1,3 ml/kg (1X), 6,5 ml/kg (5X) e 13 ml/kg (10X) com o grupo controle sendo 20 animais por grupo (machos e fêmeas em igual número).

Conforme a Figura 9 e a Tabela 4, não houve diferença estatisticamente significativa, quando comparados os grupos tratados com as doses de 1,3 ml/kg (1X-terapêutica), 6,5 ml/kg (5X) e 13 ml/kg (10X) ao grupo controle tratado com o veículo do Xarope de Agrião Composto® Cibecol durante 30 dias de tratamento (ANOVA de única via). A Figura 9 mostra o ganho relativo de massa corporal (1º dia=100%) durante os 30 dias de tratamento.

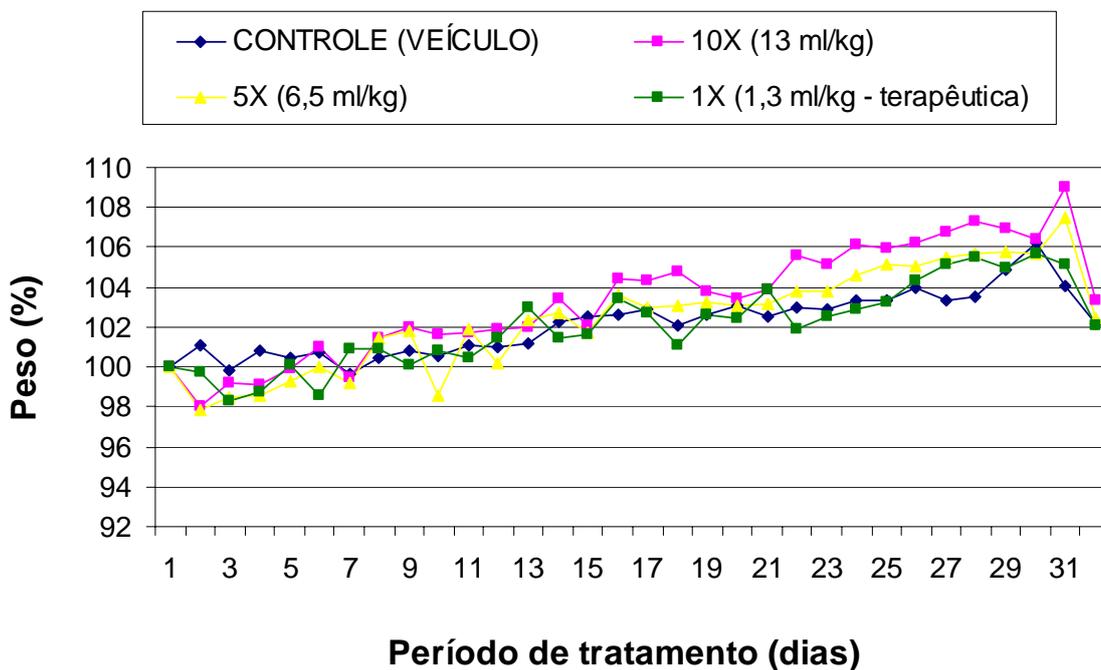


FIGURA 9 – Desenvolvimento ponderal (%) de animais tratados com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol nas doses terapêutica (1X – 1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) durante 30 dias consecutivos comparado ao grupo controle (veículo). (1º dia = 100%) (n=20)

TABELA 4 - Média do massa corporal percentual (%) \pm desvios padrão da média dos grupos 1X (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) e controle comparados entre si. Média expressa pela soma dos pesos percentuais diários (n=20) dividida pelo número de dias de tratamento.

	CONTROLE (Veículo) (n=20)	1X (1,3 ml/kg) (n=20)	5X (6,5 ml/kg) (n=20)	10X (13 ml/kg) (n=20)
MÉDIA (%)	102,159 \pm 1,558	102,057 \pm 2,043	102,441 \pm 2,534	103,322 \pm 2,793

4.2.2. Peso de órgãos

Conforme a Figura 10 e a Tabela 5 observadas em conjunto, podemos dizer que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (ANOVA de única via). Foram comparados os pesos percentuais relativos à massa corporal diária (g) de 20 animais por grupo.

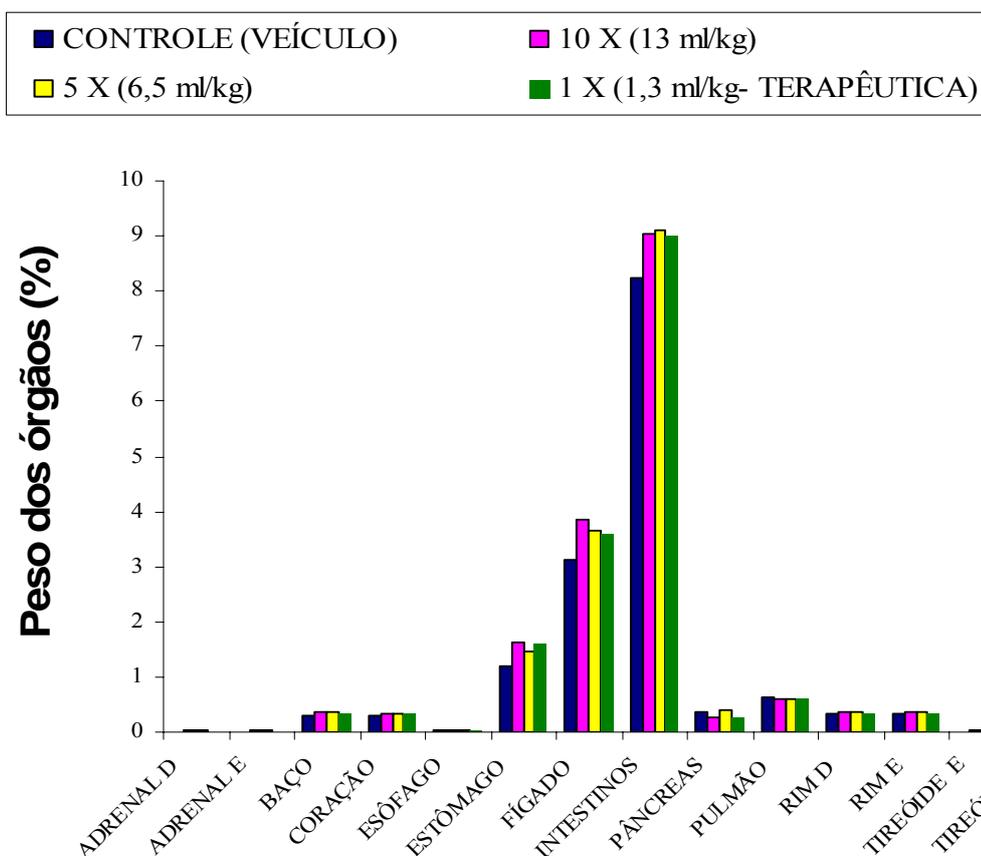


FIGURA 10 – Peso percentual dos órgãos (%) em relação à massa corporal de animais tratados com as doses de 1X (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) do Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparados aos do grupo controle (veículo). (n=20)

TABELA 5 – Médias percentuais (%) \pm desvios padrão dos pesos dos órgãos em relação a massa corporal dos animais tratados com as doses 1X - terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg), 10X (13 ml/kg), durante 30 dias com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas ao grupo controle.(n=20)

	CONTROLE (Veículo) (n=20)	10 X (13 ml/kg) (n=20)	5 X (6,5 ml/kg) (n=20)	1 X (1,3 ml/kg) (n=20)
ADRENAL D	0,012 \pm 0,005	0,023 \pm 0,010	0,022 \pm 0,012	0,015 \pm 0,009
ADRENAL E	0,010 \pm 0,004	0,024 \pm 0,013	0,032 \pm 0,036	0,017 \pm 0,012
BAÇO	0,297 \pm 0,058	0,360 \pm 0,107	0,356 \pm 0,055	0,319 \pm 0,057
CORAÇÃO	0,315 \pm 0,058	0,334 \pm 0,022	0,345 \pm 0,027	0,327 \pm 0,043
ESÔFAGO	0,035 \pm 0,013	0,037 \pm 0,019	0,039 \pm 0,015	0,026 \pm 0,005
ESTÔMAGO	1,209 \pm 0,466	1,624 \pm 0,571	1,447 \pm 0,372	1,585 \pm 0,580
FÍGADO	3,135 \pm 0,220	3,842 \pm 0,384	3,652 \pm 0,499	3,577 \pm 0,395
INTESTINOS	8,251 \pm 1,066	9,046 \pm 1,535	9,119 \pm 1,102	9,008 \pm 1,078
PÂNCREAS	0,362 \pm 0,155	0,250 \pm 0,160	0,409 \pm 0,149	0,270 \pm 0,186
PULMÃO	0,630 \pm 0,185	0,612 \pm 0,138	0,582 \pm 0,119	0,598 \pm 0,114
RIM D	0,329 \pm 0,023	0,364 \pm 0,047	0,373 \pm 0,053	0,347 \pm 0,066
RIM E	0,332 \pm 0,082	0,358 \pm 0,037	0,369 \pm 0,053	0,344 \pm 0,052
TIREÓIDE E	0,004 \pm 0,002	0,040 \pm 0,047	0,017 \pm 0,011	0,005 \pm 0,002
TIREÓIDE D	0,005 \pm 0,004	0,041 \pm 0,048	0,017 \pm 0,012	0,004 \pm 0,002

4.2.3. Consumo de ração

Não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos tratados e o grupo controle, quando comparadas às médias percentuais (%) do consumo de ração diário (ANOVA de única via). A Figura 11 mostra os resultados obtidos demonstrando este dado durante os 30 dias de tratamento com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol. A Tabela 6 mostra as médias e desvios-padrão calculados a partir da soma das médias diárias de consumo divididas pelo número de dias de tratamento.

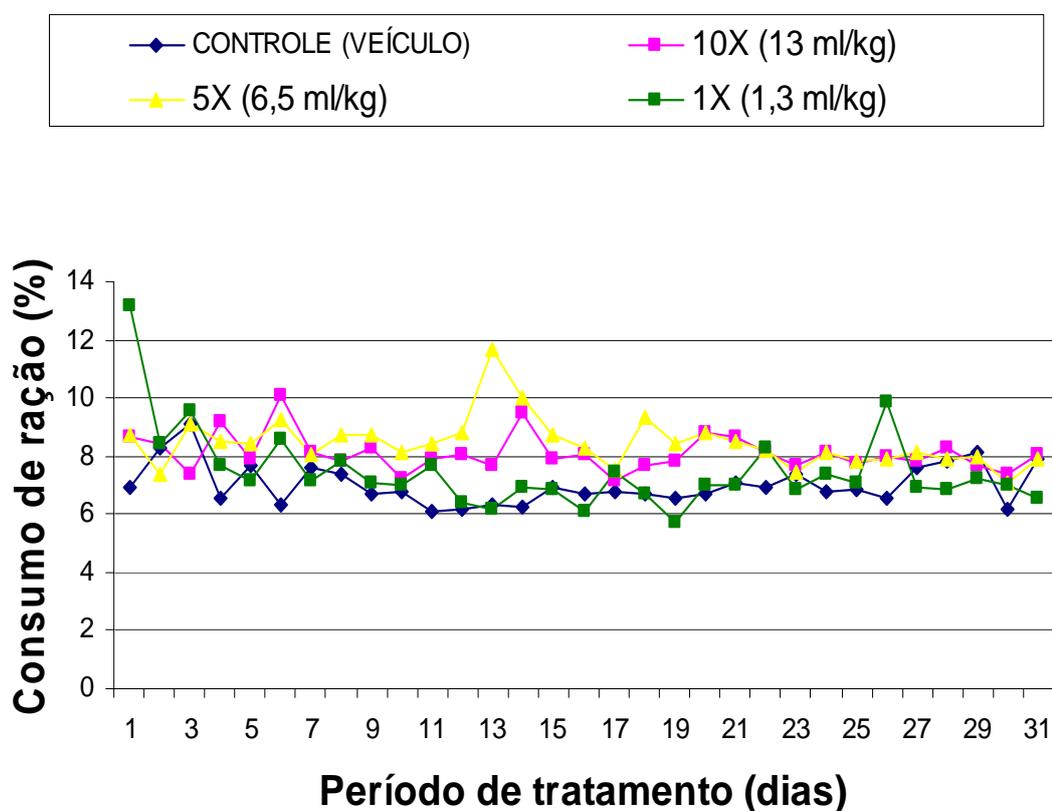


FIGURA 11 - Consumo médio percentual (%) de ração em relação à massa corporal de animais tratados durante 30 dias consecutivos, com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol, nas doses 1X – terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) comparadas ao grupo controle (veículo).(n=20)

TABELA 6 – Média percentual (%) \pm desvio padrão de consumo de ração em relação a massa corporal dos animais dos grupos tratados com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol por 30 dias consecutivos comparadas ao grupo controle. (Soma das médias diárias dividida pelo n° de dias de tratamento)

	CONTROLE (Veículo) (n=20)	1X (1,3 ml/kg) (n=20)	5X (6,5 ml/kg) (n=20)	10X (13 ml/kg) (n=20)
MÉDIA (%)	7,020 \pm 1,040	8,107 \pm 1,846	8,462 \pm 1,982	7,474 \pm 1,480

4.2.4. Consumo de água

Da mesma forma que o desenvolvimento ponderal e o consumo de ração, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas quando comparados os grupos controle com os tratados (ANOVA de única via). Foram comparados 20 animais por grupo analisando fêmeas e machos conjuntamente (Figura 12 e Tabela 7).

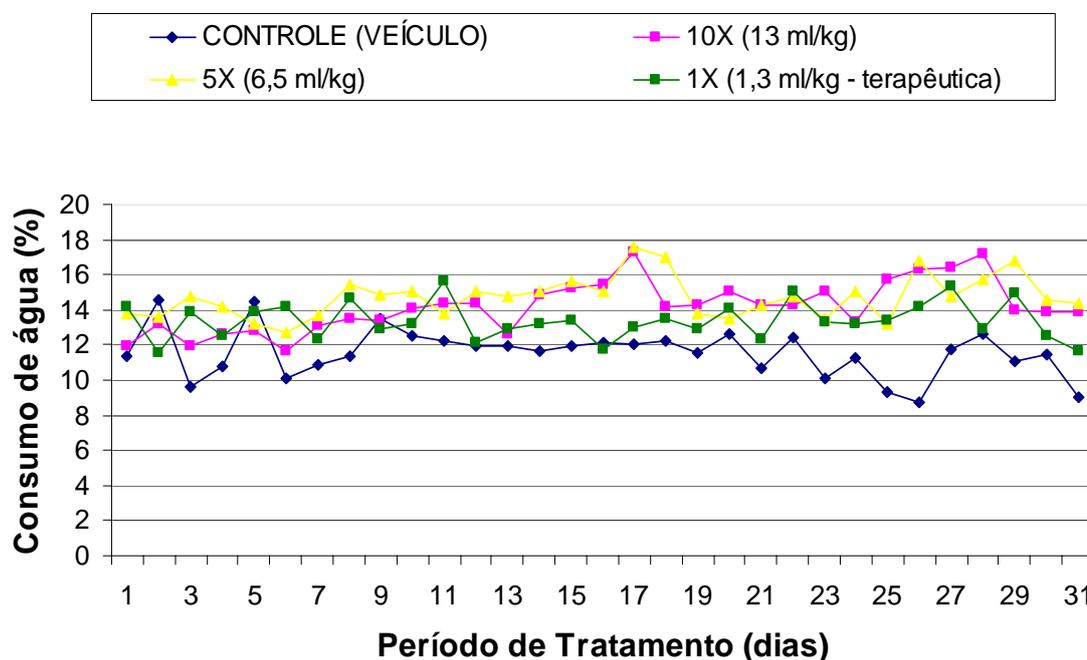


FIGURA 12 – Consumo médio percentual (%) de água em relação à massa corporal de animais tratados durante 30 dias consecutivos, com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol, nas doses 1X – terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg) e 10X (13 ml/kg) comparadas ao grupo controle (veículo). (n=20)

TABELA 7 – Média percentual (%) \pm desvios padrão de consumo de água em relação à massa corporal dos grupos tratados com as doses 1X - terapêutica (1,3 ml/kg), 5X (6,5 ml/kg), 10X (13 ml/kg), durante 30 dias com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol comparadas ao grupo controle. (Soma das médias diárias dividida pelo n° de dias de tratamento) (n=20)

	CONTROLE (Veículo) (n=20)	1X (1,3 ml/kg) (n=20)	5X (6,5 ml/kg) (n=20)	10X (13 ml/kg) (n=20)
MÉDIA (%)	11,53 \pm 1,37	13,37 \pm 1,06	14,71 \pm 1,18	14,20 \pm 1,44

4.3. Exames complementares

4.3.1. Exames histopatológicos

Foram realizados exames histopatológicos nos animais submetidos à toxicidade oral aguda (26 ml/kg), 10 X (13 ml/kg) e CONTROLE (Veículo). Verificaram-se os achados histopatológicos em machos e fêmeas analisados (n=20). Em alguns animais foram encontrados sinais de pneumonia intersticial ou broncopneumonia associada com hiperplasia linfóide peribronquiolar com sinal de resposta inflamatória local, possivelmente oriunda de falsa via de administração, comum neste tipo de experimento. Alguns animais foram acometidos de enterite mononuclear discreta. Não foi realizada análise estatística neste caso, devido ao fato de que o resultado dos exames realizados não possuem relação direta com a ação de toxicidade do xarope nos animais. Os achados se deram nos dois grupos avaliados.

4.3.2.Exames de Sangue (Hemograma e Bioquímico)

Os exames sanguíneos foram realizados com base nos dados coletados dos animais 10X (13 ml/kg) e do controle (VEÍCULO) comparados entre si.

a) Hemograma

A Tabela 8 nos mostra o resultado do hemograma realizado após 30 dias consecutivos de tratamento com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol. Conforme análise estatística realizada (ANOVA de única via) não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos. Foram comparados os grupos 10X e controle (n=10).

TABELA 8 – Hemograma de animais tratados por 30 dias consecutivos com o veículo do Xarope de Agrião Composto® Cibecol (CONTROLE) e animais tratados com a dose de 13 ml/kg (10 X) do mesmo xarope. (n=10) São demonstrados os valores com a respectiva unidade \pm desvio padrão.

	CONTROLE (n=10)	10X (13 ml/kg) (n=10)
ERITRÓCITOS (milhões/mm ³)	7,242 \pm 0,8	7,151 \pm 0,6
HEMOGLOBINA (g%)	14,190 \pm 0,8	13,490 \pm 0,8
HEMATÓCRITO (%)	43,420 \pm 3,1	40,120 \pm 2,7
VGM	60,285 \pm 3,557	56,486 \pm 2,2
CHGM	32,713 \pm 0,748	33,645 \pm 0,68
LEUCÓCITOS TOTAIS (mm ³)	6910,000 \pm 2074,4	6820,000 \pm 2662,4
MIELÓCITOS (mm ³)	nihil	nihil
METAMIELÓCITOS (mm ³)	nihil	nihil
BASTONADOS (mm ³)	nihil	7,300 \pm 23,1
SEGMENTADOS (mm ³)	2285,600 \pm 626,3	1830,600 \pm 501,5
EOSINÓFILOS (mm ³)	91,600 \pm 88,0	52,100 \pm 56,7
BASÓFILOS (mm ³)	nihil	5,500 \pm 17,4
LINFÓCITOS (mm ³)	3895,600 \pm 1994,5	3850,872 \pm 2029,2
MONÓCITOS (mm ³)	147,200 \pm 109,9	116,100 \pm 84,3
PLASMÓCITOS (mm ³)	nihil	nihil

nihil = zero

Para complementar a tabela anterior, a Figura 13 apresenta os dados obtidos do leucograma dos animais tratados com o veículo do Xarope de Agrião Composto® Cibecol e dos animais tratados com a dose 10X (13 ml/kg) com seus valores absolutos. Segundo o teste estatístico realizado, os dados não demonstraram ser diferentes entre si. (ANOVA de única via)

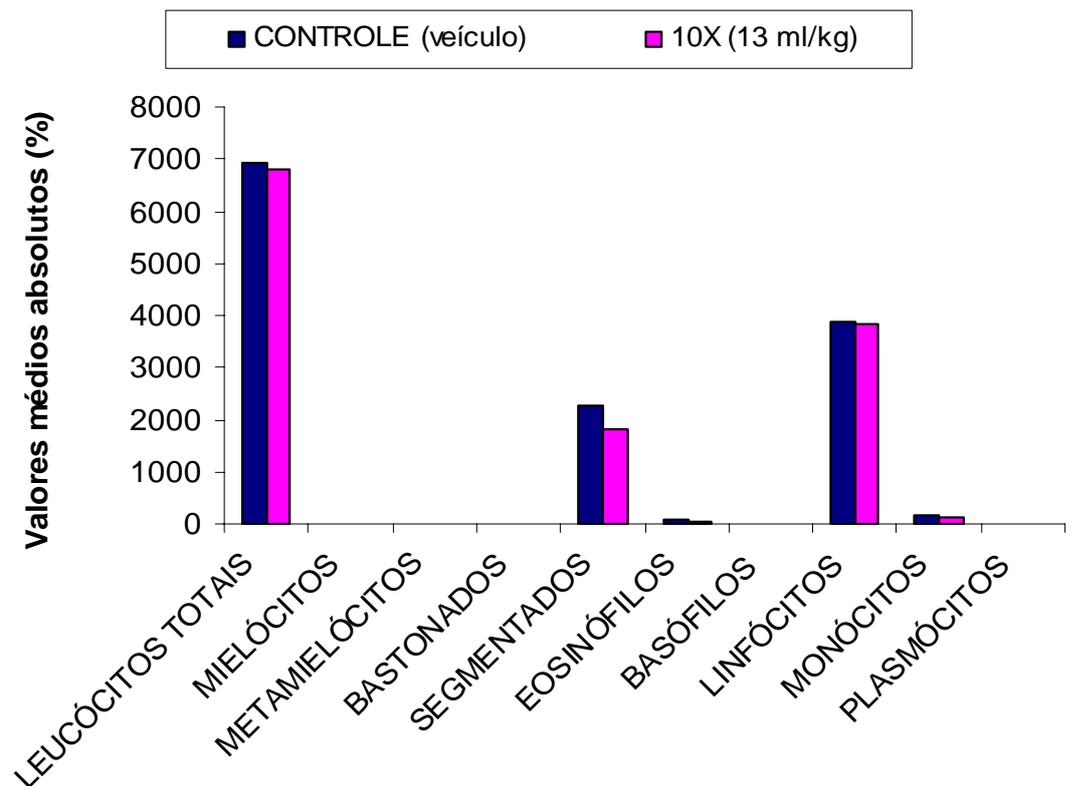


FIGURA 13 – Leucograma de ratos tratados por 30 dias consecutivos com o Xarope de Agrião Composto® Cibecol na dose 10X maior que a terapêutica (13 ml/kg), comparado ao do grupo controle (veículo).(n=10)

b) Bioquímica sanguínea

Conforme análise estatística realizada (ANOVA de única via), os resultados da bioquímica sanguínea não demonstraram ser significativos quando comparados ao grupo controle não havendo diferenças entre os grupos nem com o grupo tratado (10X-13 ml/kg) em relação ao controle quando avaliadas as médias dos valores absolutos relativas a 10 animais por grupo. A Tabela 9 demonstra os valores comparados entre si.

TABELA 9 - Bioquímica sanguínea de animais tratados por 30 dias consecutivos com o veículo do Xarope de Agrião Composto® Cibecol (CONTROLE) e animais tratados com a dose de 13 ml/kg (10 X) do mesmo Xarope demonstrada com valores absolutos \pm desvio padrão. (n=10)

	CONTROLE (Veículo) (n=10)	10X (13 ml/kg) (n=10)
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	3,080 \pm 2,1	1,530 \pm 0,41
ALT (U/l)	64,565 \pm 22,6	48,925 \pm 27,8
AST (U/l)	84,278 \pm 21,9	88,035 \pm 40,1
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	0,541 \pm 0,1	0,597 \pm 0,1
CREATININA (mg/dl)	1,159 \pm 0,1	0,658 \pm 0,08
PROTEÍNAS TOTAIS (g/dl)	5,126 \pm 0,6	5,376 \pm 0,3
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	81,395 \pm 18,7	80,148 \pm 37,3
GGT (U/l)	2,000 \pm 0,8	1,880 \pm 1,3
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	59,142 \pm 11,8	55,787 \pm 8,8
FOSFATASE ALCALINA (U/l)	62,355 \pm 17,9	77,722 \pm 39,1
GLICOSE (mg/dl)	145,136 \pm 50,8	146,100 \pm 23,5
POTÁSSIO (mmol/l)	4,770 \pm 0,9	3,730 \pm 0,5
SÓDIO (mmol/l)	144,100 \pm 1,7	139,700 \pm 2,2
URÉIA (mg/dl)	36,549 \pm 3,9	42,478 \pm 5,9

5. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a associação dos extratos fluidos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) e mel de abelhas, utilizando-se da dose única de 26 ml/kg ou utilizando-se das doses repetidas diárias (30 dias), equivalentes à dose terapêutica (1,3 ml/kg), cinco vezes maior do que a terapêutica (6,5 ml/kg) e dez vezes maior do que a terapêutica (13 ml/kg), não demonstrou sinais de toxicidade sistêmica em ratos e ratas Wistar.

O fitoterápico Xarope de Agrião Composto® Cibecol, nas dosagens 1,3 ml/kg, 6,5 ml/kg, e 13 ml/kg, as quais correspondem à dose terapêutica, cinco vezes e dez vezes a dose terapêutica, respectivamente, administradas por via oral durante 30 dias, não interferiram significativamente no desenvolvimento ponderal, consumo de ração e água, nem no peso e histologia dos órgãos e exames de sangue realizados.

Dentro de uma avaliação estimativa das propriedades tóxicas de uma substância química a determinação da toxicidade pode ser efetuada após a obtenção de dados de toxicidade aguda doses simples e repetidas (BRITO, 1994).

Este estudo fornece informações acerca dos riscos potenciais para a saúde, resultantes de uma exposição oral de doses repetidas do Xarope de Agrião Composto® Cibecol, durante 30 dias de tratamento. O estudo nos fornece dados adicionais sobre órgãos-alvo e sobre os efeitos cumulativos. Os dados assim obtidos fornecerão estimativas do nível de exposição sem efeito, que servirá de base para o estabelecimento de um regime de doses para as pesquisas de toxicidade crônica e outros estudos, além de informações iniciais de segurança concernentes à exposição da substância/teste para o homem.

O tratamento com o medicamento fitoterápico Xarope de Agrião Composto® Cibecol, demonstrou que o desenvolvimento ponderal dos animais manteve-se constante com pequeno ganho de massa corporal diária (g) em todos os casos (20X, 10X, 5X e 1X) sem, contudo, demonstrar diferença estatística significativa entre os grupos e quando comparados ao controle. A presença do mel no veículo do produto poderia explicar este ganho de massa corporal em todos os grupos, já que podemos analisar em conjunto o fato de que, na análise bioquímica do sangue, a glicose da

maioria dos animais ter resultado elevada, se comparada a dados de referência para a espécie, porém quando comparamos ao controle, a diferença não está presente, significando que o veículo também colaborou para o ganho de massa corporal durante os dias de tratamento (HARKNESS, 1993).

Com relação ao consumo de ração e de água, durante os 14 dias de observação, no tratamento com a dose de 20X maior que a dose terapêutica (26 ml/kg) e durante os 30 dias consecutivos de tratamento com as doses 10X, 5X e 1X (13 ml/kg, 6,5 ml/kg e 1,3 ml/kg, respectivamente), também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, demonstrando que o tratamento não afetou o consumo, o qual se manteve constante durante todo o período. Poderíamos notar que a média do consumo de água nos grupos tratados, foi maior que a do grupo controle, mas estatisticamente os resultados não foram diferentes, além deste aumento não demonstrar ser dose dependente.

Quando observados os resultados dos exames sanguíneos (hemograma), também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativa entre os grupos e quando comparados valores normais de referência para a espécie (HILLYER, 1997; HARKNESS, 1993) os valores encontrados na literatura estão dentro dos parâmetros normais para a espécie.

Nos resultados da bioquímica sanguínea, alguns resultados comparados com a bibliografia consultada sobre valores normais de referência como: a creatinina, a glicose e a uréia estavam aumentadas e, proteínas totais diminuídas demonstrando não serem doses dependentes, pois ocorreu nos dois grupos avaliados neste parâmetro (10X e controle) (HARKNESS, 1993; HILLYER, 1997).

O aumento da glicose poderia ser explicado pelo fato do xarope conter o mel como veículo fazendo com que esta estivesse aumentada, como já citado anteriormente. A uréia aumentada pode ter correlação com a dieta dos animais, já que a mesma é sintetizada a partir dos aminoácidos, provavelmente existentes na ração oferecida aos animais, sendo estes transformados em uréia no fígado a partir da amônia derivadas daqueles aminoácidos. Um nível elevado de proteína dietética provoca um aumento na produção e excreção da uréia, podendo causar assim uma sobrecarga funcional nos rins. (GONZALEZ & SILVA, 2003).

As cumarinas são altamente eliminadas pela urina (cerca de 90%). Isso torna a creatinina um importante sinalizador clínico, já que a queda da filtração glomerular com conseqüente elevação da creatinina plasmática implica na perda da função renal

(BERNE et al apud LEÃO et al., 2005). Como citado por Zaynoun et al (1984) e Ippen (1982) as furanocumarinas estariam presentes no figo (*ficus carica*). Os psoralenos derivados das cumarinas são hepatotóxicos em dose maciça, tendo sido reportados casos isolados de deterioração hepática (MCEVOY et al. apud LEÃO, 2005).

A procura por medicamentos de origem vegetal tem conduzido a um renovado interesse farmacêutico em cumarinas, cromonas e xantonas, pelo fato dessas substâncias mostrarem atividades farmacológicas potentes e relevantes, além de serem de baixa toxicidade para mamíferos. (HOULT & PAYÁ, 1996)

Muitas cumarinas simples possuem odor característico, destacando-se a cumarina propriamente dita (1,2-benzopirona), que é amplamente utilizada como aromatizante em alimentos industrializados. No entanto, com base em dados sobre toxicidade hepática, verificada em ratos, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA), a classificou como substância tóxica, passando a considerar sua adição em alimentos como adulteração, e posteriormente seu uso foi proibido na Europa. Por outro lado, a cumarina, pelas vantagens decorrentes de seu odor acentuado, estabilidade e baixo custo, continua a ser utilizada nas indústrias de produtos de limpeza e cosméticos (KUSTER & ROCHA, 2003).

Diawara e colaboradores (2000) em um estudo o qual testou a toxicidade subaguda do bergapteno e da xantoxina (formas sintéticas de psoraleno) em modelos mamíferos, os psoralenos causaram hipertrofia dos hepatócitos centrolobulares em fígados de animais tratados, porém sugeriram que o camundongo (modelo utilizado), pode não representar um bom modelo de animal de laboratório para avaliar os efeitos toxicológicos dos psoralenos. Neste estudo, foi relatado que o ganho de peso foi significativamente menor em machos alimentados com a combinação dos dois (500 ppm de cada) ou com dietas individuais de 1000 ppm.

As proteínas totais apresentam-se diminuídas em casos de: síndrome nefrótica, hiperidratação, queimaduras severas, desnutrição, insuficiência renal, distúrbios na síntese de proteínas e na síndrome da má absorção (GONZALEZ & SILVA, 2003). Porém, entre os grupos controle e o 10X não houve diferenças significativas, já que o fato de as alterações encontradas serem comparadas a dados de outros países como já citado anteriormente.

Os demais valores estão dentro da normalidade para a espécie. Estatisticamente os valores não demonstraram serem diferentes entre os dois grupos.

Quanto ao resultado dos achados histopatológicos, os focos inflamatórios (ex.

pneumonia) podem estar associados com agentes bacterianos presentes na população, não tendo correlação com a administração do medicamento fitoterápico.

Outros efeitos importantes relatados em casos de toxicidade foram os casos de bócio na ingestão de agrião (SIMÕES, 2000). Não foram observadas alterações nas tireóides dos animais nos exames histopatológicos, porém não foram realizados testes hormonais, neste estudo.

Quer (1985) relata que pode haver alterações nas vias urinárias e no estômago, mas também não foram encontradas alterações nos resultados dos exames histopatológicos destes órgãos, nos animais tratados.

Não foram encontrados relatos de outros efeitos tóxicos derivados de alguma substância específica, constituinte em algum extrato de plantas aqui citadas.

Segundo Calixto apud Yunes (2001), alguns fatores são de grande importância para o sucesso nos estudos farmacológicos de plantas medicinais. A classificação botânica correta das plantas mencionadas, levantamento bibliográfico atualizado e abrangente, dispor de um biotério com animais de boa qualidade, realização de experimentos pilotos, etc., são alguns dos pontos a considerar. O fracionamento e o isolamento das substâncias ativas, presentes nos extratos, somente serão possíveis com uma interação muito próxima entre químicos de produtos naturais e farmacólogos. Por esta razão, poucos grupos de pesquisa conseguiram isolar e caracterizar quimicamente as substâncias ativas presentes nos extratos vegetais, em grande parte por falta de uma equipe multidisciplinar necessária à realização desses estudos.

Yunes (2001) relata em seu estudo que a biodisponibilidade plasmática e celular de flavonóides constituem parâmetros extremamente importantes a serem considerados na avaliação do impacto biológico dos diferentes tipos de flavonóides em diversas espécies animais, incluindo os humanos.

A reunião destes dados em conjunto com os resultados obtidos neste trabalho, nos fornecerá dados para novos estudos relativos a estas plantas ou princípios ativos citados aqui e em trabalhos referentes a elas nas referências. “A tendência atual nas pesquisas de produtos naturais oriundos de plantas, consiste na obtenção de princípios ativos contidos nas espécies vegetais pelo fato de possuírem alto percentual de diversidade molecular, essencial para a descoberta e produção de novos fármacos. Os progressos nos estudos da etnofarmacologia, fitoquímica, atividades biológicas, biologia molecular e da estratégia de modificação molecular racional, têm sido importantes para compreender e elucidar o mecanismo de ação de princípios ativos obtidos de plantas,

como também o entendimento e identificação dos sítios receptores existentes nas células do hospedeiro. Estes parâmetros propiciam a produção de fármacos naturais, seguros, estáveis, padronizados e eficientes, ou então, poderão ser utilizados como modelos para o desenvolvimento de moléculas sintéticas apropriadas para a produção de antimicrobianos efetivos com efeitos desejáveis e específicos contra bactérias, fungos, helmintos, protozoários, vírus. E, certamente, eliminar-se-ão os efeitos colaterais ou indesejáveis ao hospedeiro” (LIMA apud YUNES, 2001).

O produto nas doses testadas parece não ser tóxico e não demonstrou alterações relevantes e significativas para confirmar sua toxicidade em ratos e ratas Wistar. A dose tóxica do produto deve ser maior do que 20X a dose terapêutica recomendada para humanos (26 ml/kg).

Neste experimento, foram utilizados os extratos das plantas e não a planta como um todo, devido a isso, alguns princípios tóxicos das plantas em questão, aqui citadas individualmente, podem não estarem presentes nos mesmos, fazendo com que os efeitos resultantes também não sejam aqui evidenciados.

Neste caso o Xarope de Agrião Composto® Cibecol não demonstrou ser tóxico em nenhum dos parâmetros avaliados, conforme análise estatística realizada e demais parâmetros observados durante o experimento. Mais estudos precisam ser realizados de acordo com a RE nº 90 de 16 de março de 2004 que determina a publicação da “GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS” para que o produto seja liberado sem restrições.

6. CONCLUSÕES

TOXICIDADE AGUDA

O fitoterápico Xarope de Agrião Composto Cibecol[®], uma associação de extratos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) e mel de abelhas, administrado por via oral em dose única de 26ml/kg, correspondendo a 20 vezes a dose terapêutica preconizada para seres humanos adultos, não interferiu no desenvolvimento ponderal, consumo relativo de água e ração, assim como não produziu alterações macroscópicas nos órgãos dos animais.

TOXICIDADE CRÔNICA

O fitoterápico Xarope de Agrião Composto Cibecol[®], uma associação de extratos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) e mel de abelhas, administrado por via oral, durante 30 dias a ratos Wistar nas doses de 1,3 ml/kg, 6,5 ml/kg, 13 ml/kg, respectivamente a dose terapêutica indicada pelo fabricante, 5 vezes a dose terapêutica e 10 vezes a dose terapêutica, não desencadeou sinais de toxicidade sistêmica, demonstrado através de das avaliações hematológicas e bioquímicas sanguíneas, bem como de exames histopatológicos. A utilização nas doses e períodos referidos pode ser considerada segura.

Do conjunto de resultados, pode-se concluir que o fitoterápico Xarope de Agrião Composto Cibecol[®] se enquadra na categoria de atóxico e/ou relativamente não prejudicial.

REFERÊNCIAS

AGABEILI, R.A., KASIMOVA, T.E., **Antimutagenic activity of *Armoracia rusticana*, *Zea mays* and *Ficus carica* plant extracts and their mixture** -Tsitol Genet. May-Jun; v.39, n. 3, p.75-79, 2005.

AGROBYTE – Figo – Disponível em: http://www.agrobyte.com.br/frutas_med.htm - Acesso em julho 2004.

ALMEIDA, R.N. et AL. **Triagem Farmacológica de plantas do Nordeste Brasileiro.** In: Simpósio Nacional de Farmacologia e Química de Produtos Naturais, Paraíba, Anais, p 345-354, 1983.

ALVES, A. B. et al. - A história das figueiras ou gameleiras (contribuição em agosto de 2001)- Acesso em 25 de setembro de 2004 - Disponível em: <http://www.sbq.org.br/PN-NET/causo13.htm>

AL-WAILI, N.S. – **Mixture of honey, beeswax and olive oil inhibits growth of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*.** – Archive Medicine Researches, Estados Unidos, Vol. 36, cap. 1, pp. 10-13, Janeiro 2005,.

AMORIM A, BORBA HR, CARAUTA JP, LOPES D, KAPLAN MA - **Anthelmintic activity of the latex of *Ficus* species.** - J Ethnopharmacol.; v.64, n. 3, p.255-258, 1999.

ATKINSON, R.E., R.F. CURTIS, AND G.T. PHILLIPS. **Bi-thienyl derivatives from *Tagetes minuta* L.** Tetrahedron Lett. v.43, p.3159-3162, 1964.

BARBOSA, A. D. ; FERREIRA, R.C. V. ; VALENTE, P. H. M.. - **Atividade antimicrobiana de extratos fluidos de plantas medicinais brasileiras** - Lecta-USF; vol. 12, n. 2, p.13-63, Brasil, 1994

BERNE, R.M.; LEVY, M.N. Fisiologia. Editora Guanabara 3ª Ed. P. 253, 2000

BORGES, M. H.; ALVES, D.L.; RASLAN D.S.; PILO-VELOSO, D.; RODRIGUES V. M. ; HOMSI-BRANDEBURGO, M.I.; de LIMA M. E. – **Neutralizing proprieties of *Musa paradisiaca* L. (*Musaceae*) juice on phospholipase A2, myotoxic, hemorrhagic and lethal activities of crotalidae menoms.** – Ethnopharmacology Journal, abril vol. 98 cap 1-2 pp. 21-29- Brasil, 2005.

BRASIL, Ministério da Agricultura- Disponível em www.agricultura.gov.br Acesso em 03 de maio de 2005

BREYER - Disponível em: http://www.breyer.ind.br/apicultura/apicultura_mel.htm - Acesso em 02 de janeiro de 2004

BRITO, A. S. **Manual de Ensaio Toxicológicos in vivo.** - Editora da UNICAMP/ Coleção de Ciências Médicas - Campinas, SP - 1994.

CAMM, E.L., G.H.N. TOWERS, AND J.C. MITCHELL. **UV-mediated antibiotic activity of some Compositeae species.** Phytochemistry v. 14, p.2007-2011, 1975.

CANAL JR, TORRES MD, ROMERO A, PEREZ C. - **A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemic status of rats with streptozotocin-induced diabetes.** Acta Physiol Hung.;v.87, n.1, p.71-76, 2000.

CHAN, G.F.Q., G.H.N. TOWERS, AND J.C. MITCHELL. **Ultraviolet-mediated antibiotic activity of thiophene compounds of *Tagetes*.** Phytochemistry v.14, p.2295-2296, 1975.

CHANDHOKE, N. AND B.J.R. GHATAK. **In vivo studies of the effects of *Tagetes* oil.** Indian Journal Medicine. Research v.57, p. 864, 1969.

CONAWAY CC, YANG YM, CHUNG FL. - **Isothiocyanates as cancer chemopreventive agents: their biological activities and metabolism in rodents and humans** -Curr Drug Metab. Jun, v.3, n.3 p. 233-55, 2002.

DAGHERO, J.; MATTEA, M.; REVERCHON, E.; DELLA PORTA, G. E SENATORE, F. – **Isolation of *Tagetes minuta* L. oil using supercritical CO₂ extraction.** – Acta Horticulturae 503: II WOCMAP Congress Medicinal and Aromatic Plants, part 4: Industrial Processing, Standards & regulations, Quality, Marketing, economics. p. 21-26, 1999.

DECHAMP, C.; BESSOT, J.C.; PAULI, G.; DEVILLER, P. – **First report of anaphylactic reaction after fig (*Ficus carica*) ingestion.** Allergy vol. 50 cap 6, p. 514-516, junho, Dinamarca, 1995.

DIWARA, M.M; WILLIAMS, D.E.; OANESIAN, A.; SPITSBERGEN, J.; **Dietary psoralens induces hepatotoxicity in C57 mice.** J. Nat. Toxins. Maio; v. 9 cap. 2, p. 179-195, 2000.

ESPINA, L. H. C. - **Uso de miel de abeja en heridas operatorias dehiscentes en pacientes post-cirugía obstétrica** - Universidad de San Carlos de Guatemala; vol abr - 47 p., Guatemala, 1989

GOEL, R. K.; SAIRAM, K; RAO, C.V. – **Role of gastric antioxidant and anti-helicobacter pylori activities in antiulcerogenic activity of plantain banana (*Musa sapientum* var. *Paradisiaca*).** – Indian Journal Exp. Biol., vol 39 cap. 7 pp. 719 -722, India, 2001.

GONZALEZ, FHD; SILVA, S.C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária.** Porto Alegre: UFRGS, p. 179-198, 2003.

GRAINGE, M.; S. AHMED. **Handbook of plants with pest-control properties.** Wiley, New York, 1988.

GROVER, G.S., AND J.T. RAO. **In vitro antimicrobial studies of the essential oil of *Tagetes erecta***. *Perfum. Flavor.* v.3, n.5, p.28, 1978.

HARKNESS, J. E.; WAGNER, J.E. – **Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores** – Ed. Roca, 3ª ed. – São Paulo, 1993.

HECHT SS, CHUNG FL, RICHIE JP JR, AKERKAR SA, BORUKHOVA A, SKOWRONSKI L, CARMELLA SG - **Effects of watercress consumption on metabolism of a tobacco-specific lung carcinogen in smokers.** - *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Dec;v. 4, n.8,p.877-884, 1995.

HECHT, E, **Plantas medicinais** – *Agrião* (agosto, 2004). Disponível em http://ci-66.ciagri.usp.br/pm/ver_1pl.asp– Acesso em 30 de setembro de 2005 -

HEMMATZADEH, F; FATEMI, A.; AMINI, F; **Therapeutic Effectes of Fig Tree Latex on Bovine Papillomatosis.** – *Journal of Veterinary Medicine Series B-* Vol. 50, cap. 10, p. 473- 476, 2003.

HETHELYI, E., B. Danos, and P. Tetenyi. **GC-MS analysis of the essential oils of four *Tagetes* species and the anti-microbial activity of *Tagetes minuta***. *Flav. Fragr. J.* v. 1, p.169-173, 1986.

HILLYER, E.V.; QUESENBERRY, K.E. – **Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and sugery.** Londres: Saunders, 1997.

HOULT, J.R.S.; PAYÁ, M. Pharmacological end biochemical actions of simple coumarins. *Natural products with therapeutic potential.* *Cen. Pharmacology.* V.27, p. 713-722, 1996

HUDSON, J.B. **Antiviral compounds from plants.** CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1990.

HURST, E. **The poison plants of New South Wales.** N.S.W. Poison Plants Comm. Univ. of Sydney, 1942

IPPEN H. - **Phototoxic reaction to figs** - *Hautarzt.* Jun;v. 33, n.6,p.337-339, 1982.

JACOBSON, M.. **Glossary of plants derived insect deterrents.** CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1990.

JEDDAR, A. et al. – **The antibacterial action of honey . An *in vitro* study.** *SAMJ;* v.67, p.257-258, 1985.

KAUL, P.N. et al – **Essencial Oil Composition of *Tagetes minuta* L. Fruits** – *Journal of Essencial Oil Research* – mar/abr 2005.

KUSTER, R.M.; ROCHA, L.M. Cumarina, cromonas e xantonas. In: SIMÕES C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5ª ed. Porto Alegre/Florianópolis. Editora da UFRGS/Editora da UFSC. P.247-262, 2003.

LEÃO, A.R.; CUNHA, L.C.; PARENTE, L.M.L.; **Avaliação clínica toxicológica preliminar do Viticromin® em pacientes com vitiligo.** Revista Eletrônica de Farmácia. Fevereiro/2005.

LEWIS, D.A.; FIELDS, W. N; SHAW, G.P. – **A natural flavonoid present in unripe plantain banana pulp (*Musa sapientum* L. var. *Paradisiaca*) protects the gastric mucosa from aspirin-induced erosions.** – Ethnopharmacology Journal. Vol. 65 cap 3 pp. 283-288, Junho, Inglaterra, 1999.

LOEWE, H. **Recent advances in the medicinal chemistry of anthelmintics**, p. 271-301. In: J. Maas (ed.). Medicinal chemistry IV. Elsevier. Amsterdam, 1974.

LPI – Disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/f-w00/flavonoid.html> - Acesso em 04 de abril de 2005.

LUCAS, V. **Estudo farmacognóstico do guaco.** Revista da Flora Medicinal., São Paulo, p. 101-132, 1942.

MAGRO, O. ; CARVALHO, A. C. P.; MARTINS, A. L. ; CÂMARA, P. R. P. - **Reações do tecido conjuntivo 'a pomada de confrei, própolis e mel. Estudo histopatológico em ratos.** - *Revista Brasileira de Odontologia* - vol. 44, n.5, p. 44-48, set. - out. Brasil, 1987.

MARADUFU, A. R. L. et al Isolation of **(5E)-ocimenone, a mosquito larvicide from *Tagetes minuta*.** Llyodia v.41, n. 2, p.181-182, 1978.

MEDICINACOMPLEMENTAR, Disponível em <http://www.medicinacomplementar.com.br/bibfitoterapia.asp> - Acesso em agosto/2004

MEIRA, Penna - **Dicionário Brasileiro de Plantas Medicinais** - Livraria Kosmos Editora - 3ª edição - Rio de Janeiro, 1946.

MIORIN, P.L. ; LEVY, N.C.; CUSTODIO, A.R.; BRETZ, W.A.; MARCUCCI, M.C. - **Antibacterial activity of honey and propolis from *Apis mellifera* and *Tetragonisca angustula* against *Staphylococcus aureus*.** Journal of Applied Microbiology, vol.95 n.5,p. 913-920 - Inglaterra, 2003.

MOREIRA, Frederico – **Plantas que curam** – Hemus editora – 5ª edição – São Paulo, 1996.

MULET, L. – **Toxic flora of the Valencian Community.** Castellón: Provinciae Delegation, p. 24, 1997.

OKANY, C.C; ATIMOMO, C.E.; AKINYANJU, O.O – **Efficacy of natural honey in the healing of leg ulcers in sickle cell anaemia** – Niger Postgrad Medicine Journal, Vol 11, cap. 3: pp. 179-81, Setembro, Nigéria, 2004.

OMS – Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/> - Acesso em 22 de março de 2004.

PEREZ C, CANAL JR, CAMPILLO JE, ROMERO A, TORRES MD. - **Hypotriglyceridaemic activity of *Ficus carica* leaves in experimental hypertriglyceridaemic rats.** - *Phytother Res.* May;v.13, cap.3, p. 188-191, 1999.

PEREZ C, CANAL JR, TORRES MD.- **Experimental diabetes treated with ficus carica extract: effect on oxidative stress parameters.** - *Acta Diabetol.* Mar;v.40, cap.1, p.3-8, 2003.

PHILLIPS, R. S. **Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes.** *Diabetes Care*; 2003.

PLANETANATURAL- Disponível em:
http://planetanatural.com.br/detalhe.asp?cod_secao=14&idnot=697 – Acesso em 09 de agosto de 2004

PLANTAMED. Agrião. Disponível em:
<[www.plantamed.com.br/PG/TEXTOS/NCP/Nasturtium officinale.htm](http://www.plantamed.com.br/PG/TEXTOS/NCP/Nasturtium_officinale.htm)> . Acesso em: 13 de julho de 2005.

QUER, P. F. **Plantas Medicinales** - Editorial Labor , Barcelona, Espanha, 1985.

RECIO, M.C.; RIOS, J.L.; VILLAR, A., - **Phytotherapy Research**, v. 69, p. 169, 1989.

RICHTER, G. ; SCHWARZ, H. P.; DOMER, F.; TURECEK, P. L. – **Activation and inactivation of human factor X by proteases derived from *Ficus carica*** – *British Journal of Hematology*, Vol 119, cap. 4, pp. 1042-1051 – Dezembro 2002.

RIGO, A. P. - **Saúde pela alimentação** - Editora São Miguel, 5ª edição - Marau, RS, Brasil, 1992.

RODRIGUEZ, E. and MABRY T.J. **Tageteae--chemical review.** In: V.H. Heywood, J.B. Harborne, and B.L. Turner (eds.). *The biology and chemistry of the Compositae.* Academic Press, London, 1977.

ROSE P., et al. - **Broccoli and watercress suppress matrix metalloproteinase-9 activity and invasiveness of human MDA-MB-231 breast cancer cells** - *Toxicol Appl Pharmacol.* Dec 1;v. 209, cap.2, p. 105-13, 2005.

SAXENA, B.P. AND J.B. SRIVASTAVA. ***Tagetes minuta* L. oil: A new source of juvenile hormone mimicking substance.** *Indian J. Expt. Biol.* v. 11, cap.1,p.56-58, 1973.

SAXENA, B.P. AND O. KOUL. **Essential oils and insect control**, In: C.K. Atal and B.M. Kapur (eds.). **Cultivation and utilization of aromatic plants.** Council of Sci. Res., Jammu-Tawi, India, p. 766-776. 1982.

SERRACLARA A, HAWKINS F, PEREZ C, DOMINGUEZ E, CAMPILLO JE, TORRES MD - **Hypoglycemic action of an oral fig-leaf decoction in type-I diabetic patients.** *Diabetes Res Clin Pract.* Jan;v.39, cap.1, p.19-22, 1998.

SIMÕES, C. M. O. ; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; de MELLO, J. C. P; MENTZ, L. ; PETROVICK, P. R. - **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2ª edição rev - Editora da UFSC/ Editora da Universidade - Porto Alegre/Florianópolis. - 2000

SOUZA, C. A. S.; AVANCINI, C. A. M.; WIEST, J. M. - **Atividade antimicrobiana de *Tagetes minuta* L, - Compositae (Chinchilho) frente à bactérias Gram-positivas e Gram-negativas**. - Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science - Brasil, 2000.

TERESCHUK, M.L.; RIERA, M.V; CASTRO, G.R; Abdala. - **Antimicrobial activity of flavonoids from leaves of *Tagetes minuta***. - Journal of Ethnopharmacol; v.6,cap.3,p. 227-232; Irlanda, 1997.

TAORMINA P.J.; NIEMIRA B.A.; BEUCHAT, L.R. - **Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power**. - International Journal of Food Microbiology - vol 69 cap. 3, p. 217-225 – Holanda, 2001.

UNILAVRAS - Figueira – Disponível em:
<http://www.unilavras.edu.br/cepe/fotos/figueira.htm> - Acesso em setembro 2004

URQUIZA, F. F.; TRETO, R. R.; FUENTES, M. T.; IRGAZA, M. E. O.; FARINAS, C. P.; GONZÁLEZ, M. B. **Características químico-farmacéuticas y propiedades farmacológicas de extractos de *Musa Sp* ABB (plátano burro)** - Revista Cubana de Plantas Medicinales vol. 2, cap.2-3, p. 40-44 - Cuba, 1997.

VALETTE, F. C. - **Riquezas Mediciniais da Flora Brasileira** - Editora Cupolo Ltda. - São Paulo, SP - S/ano.

WAGNER, H. – **Environmental Health Perspectives**, v. 18, p. 704, 1999.

WATT, J.M. ; M.G. BREYER-BRANDWIJK. **Medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern Africa**. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, 1932.

YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. **Plantas Mediciniais sob a ótica da química medicinal moderna**. Argos, Chapecó-Br, p.500, 2001.

ZAYNOUN ST, AFTIMOS BG, ABI ALI L, TENEKJIAN KK, KHALIDI U, KURBAN AK - **Ficus carica; isolation and quantification of the photoactive components** - Contact Dermatitis. Jul;v.11, cap.1,p.21-25, 1984.