



Avaliação da toxicidade oral aguda e em doses repetidas de fitoterápico contendo *Roripa nasturtium* Rusby, *Musa spp.*, *Ficus carica* Linné, *Tagetes minuta* Linné e mel (Xarope de Agrião Composto Cibecol®) em ratos Wistar*

Evaluation of the acute and repeated doses toxicity of a phytotherapeutic containing *Roripa nasturtium* Rusby, *Musa spp.*, *Ficus carica* Linné, *Tagetes minuta* Linné and honey (Xarope de Agrião Composto Cibecol®) in Wistar rats

Daniela Jacobus¹, Fernanda Bastos de Mello^{2,3} & João Roberto Braga de Mello²

RESUMO

O fitoterápico Xarope de Agrião Composto Cibecol® é uma associação de extratos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), 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° 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 4 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 administrou-se o veículo do fitoterápico. Os resultados revelaram ausência de toxicidade sistêmica, fundamentados na ausência de alterações hematológicas e bioquímicas sanguíneas, bem como 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.

Descritores: *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, *Musa spp.*, Linné, *Tagetes minuta* Linné 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 to 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.

INTRODUÇÃO

A utilização das plantas como fonte de medicamentos para o tratamento das enfermidades 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 artemisinina, a atropina, escopolmina e o cremolín [7].

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 [7].

Visando regulamentar a fabricação e comercialização de produtos fitoterápicos a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) editou 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 que 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 que determinou a publicação da “Guia para a realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos” [1].

Nesse contexto, 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 (Agridão), *Musa spp.* (Bananeira), *Ficus carica* Linné (Figueira), *Tagetes minuta* Linné (Chinchilia) e mel de abelha (Xarope de Agridão 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 [1].

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados ratos albinos Wistar de ambos os sexos, com idade inicial de 120 dias com massa corporal de $290,50 \pm 23,43$ g (machos) e $220,03 \pm 16,18$ g (fêmeas), provenientes do Centro de Criação e Experimentação de Animais de Laboratório da UFRGS (CREAL). Os animais foram mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), com condições constantes de umidade, temperatura ($21^{\circ}\text{C} \pm 2$) e ciclo de luz claro/escuro de 12 horas (claro das 7 às 19h). Foram alimentados com ração comercial e água *ad libitum* durante todo o período experimental. Os animais foram aclimatados às condições do Biotério Setorial por um período mínimo de 5 dias.

Medicamento Fitoterápico

O medicamento fitoterápico Xarope de Agridão Composto Cibecol®¹ utilizado nos experimentos foi fornecido pelo Laboratório Cibecol, sob lote nº 040122 (fabricado em junho de 2004 com validade de 3 anos) com registro no Ministério da Saúde sob número 1.0077.0002.

Composição quali-quantitativa do fitoterápico:

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 de <i>Tagetes minuta</i> Linné	0,236 ml
Mel de abelhas	0,290 g
Veículo q.s.p.	1,000 ml

Protocolo Experimental

Experimento 1: Toxicidade oral aguda

Foi administrada dose correspondente a 20 vezes a dose terapêutica preconizada pelo fabricante para seres humanos adultos com peso de ± 70 kg, correspondendo a dosagem de 2,6 ml/100g. Dois grupos de machos e fêmeas ($n = 6 / \text{sexo}$) foram formados onde um grupo recebeu em dose única por via oral através de sonda gástrica flexível, o volume correspondente do fitoterápico, e o outro grupo recebeu a mesma dose, porém do veículo do fitoterápico. Durante os 14 dias do período de experimentação, machos e fêmeas foram mantidos individualmente em gaiolas metabólicas (25 x 22 x 21 cm). Estas gaiolas metabólicas foram utilizadas com o intuito de se avaliar diariamente e individualmente cada animal quanto aos consumos de ração e água, e também produções de fezes e urina.

Os animais foram observados quanto a sinais de toxicidade (alteração da locomoção, insuficiência respiratória e cardíaca, piloereção, sialorréia, alteração do tônus muscular, hipnose, convulsões, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central, contorções abdominais, tremores, diarreia, letargia e coma) durante as primeiras 24 horas, nos seguintes tempos após a administração: 15 e 30 minutos, 1 e 4 h. Após estes tempos os animais foram observados diariamente uma vez ao dia durante os 14 dias do experimento, onde os resultados foram anotados em ficha específica. Além disso, diariamente os animais foram avaliados quanto a consumo de ração e água (g), massa corporal (g), produção de urina e fezes (g).

Experimento 2: Toxicidade de doses repetidas

Para este teste foram constituídos 4 grupos (10/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. Em todos os grupos tratados com o fitoterápico, assim como o grupo controle, foi avaliada a massa corporal diária (g), consumo diário de ração (g), consumo diário de água (ml), análise macroscópica dos órgãos, peso relativo (%) das vísceras no dia do sacrifício (fígado, rins, pulmão, coração, esôfago, estômago, intestinos, pâncreas, adrenais, tireóides e órgãos sexuais), assim como também foram avaliados o aparecimento de sinais de toxicidade sistêmica como perda de peso progressiva e diminuição na ingestão de água e ração. Exames complementares como análise histopatológica dos órgãos, hemograma completo e análise bioquímica sanguínea (sódio, potássio, gama-glutamyltranspeptidase, aminotransferases, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, glicose, proteínas totais e bilirrubina total) foram realizados nos grupos tratados com a maior dose (13 ml/kg/dia) e controle. No grupo tratado com a menor dose (1,3 ml/kg/dia) e controle também foi avaliado produção de urina e fezes.

Os dados foram avaliados por análise de variância (ANOVA), análise de variância de medidas repetidas (ANOVA de MR) e teste de Bonferroni. Foi utilizado o programa SPSS para Windows 11.0 e o EXCEL. As variáveis quantitativas como o desenvolvimento ponderal dos animais de cada grupo, consumo

de água e de ração, produção de urina e fezes, foram comparadas através da análise de variância de medidas repetidas.

As variáveis quantitativas como análise bioquímica, massa relativa dos órgãos de machos e fêmeas foram comparadas através da análise de variância de uma via (ANOVA). Quando necessário efetuou-se o pós-teste de Bonferroni para identificação dos grupos estatisticamente diferentes [2,12].

As diferenças foram consideradas significativas sempre que $p < 0,05$, com nível de confiança de 95%.

RESULTADOS

Toxicidade aguda

Os resultados não revelaram sinais de toxicidade sistêmica com a administração da formulação fitoterápica Xarope de Agrião Composto Cibecol® em dose 20 vezes superior à proposta para uso terapêutico. Não houve 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.

Toxicidade de doses repetidas

Não foram observadas alterações significativas no desenvolvimento ponderal dos ratos tratados com qualquer das três dosagens do fitoterápico em comparação ao grupo controle (Figura 1). As oscilações diárias no consumo de água e ração mantiveram relação com o desenvolvimento ponderal dos animais.

Não foram detectadas alterações morfológicas nos órgãos internos dos animais, cuja massa relativa não diferiu significativamente do grupo controle, com qualquer das dosagens do fitoterápico (Tabela 1).

O quadro hematológico dos animais tratados com o fitoterápico não diferiu significativamente quando comparado ao grupo controle. A série branca não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo controle, permanecendo dentro dos limites normais para a espécie (Tabela 2).

A avaliação bioquímica do sangue dos animais não variou entre grupos, estando dentro dos padrões fisiológicos para a espécie (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a associação dos extratos fluidos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião),

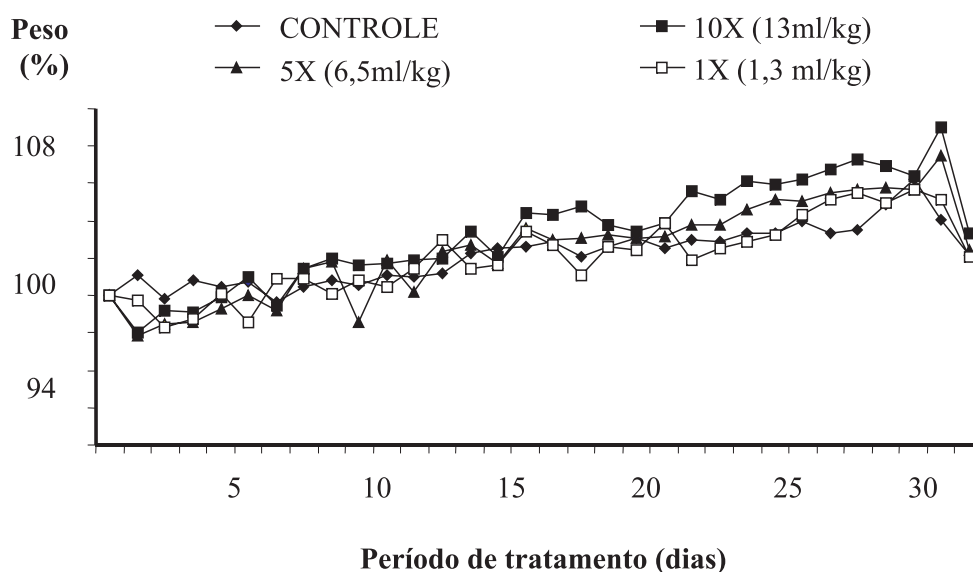


Figura 1. Desenvolvimento ponderal (%) de animais tratados com Xarope de Agrião Composto Cibecol® nas doses terapêutica (1,3ml/kg), 5 vezes a terapêutica (6,5ml/kg) e 10 vezes a terapêutica (13ml/kg) durante 30 dias consecutivos, e um grupo controle (veículo). (1º dia = 100%). (n = 20 animais/grupo).

Tabela 1. Médias percentuais (%) ± 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)	10x (13 ml/kg) (n=20)	5x (6,5 ml/kg) (n=20)	1x (1,3 ml/kg) (n=20)
Adrenal D	0,012 ± 0,005	0,023 ± 0,010	0,022 ± 0,012	0,015 ± 0,009
Adrenal E	0,010 ± 0,004	0,024 ± 0,013	0,032 ± 0,036	0,017 ± 0,012
Baço	0,297 ± 0,058	0,360 ± 0,107	0,356 ± 0,055	0,319 ± 0,057
Coração	0,315 ± 0,058	0,334 ± 0,022	0,345 ± 0,027	0,327 ± 0,043
Esôfago	0,035 ± 0,013	0,037 ± 0,019	0,039 ± 0,015	0,026 ± 0,005
Estômago	1,209 ± 0,466	1,624 ± 0,571	1,447 ± 0,372	1,585 ± 0,580
Fígado	3,135 ± 0,220	3,842 ± 0,384	3,652 ± 0,499	3,577 ± 0,395
Intestinos	8,251 ± 1,066	9,046 ± 1,535	9,119,102 ±	9,008 ± 1,078
Pâncreas	0,362 ± 0,155	0,250 ± 0,160	0,409 ± 0,149	0,270 ± 0,186
Pulmão	0,630 ± 0,185	0,612 ± 0,138	0,582 ± 0,119	0,598 ± 0,114
Rim D	0,329 ± 0,023	0,364 ± 0,047	0,373 ± 0,053	0,347 ± 0,066
Rim E	0,332 ± 0,082	0,358 ± 0,037	0,369 ± 0,053	0,344 ± 0,052
Tireóide E	0,004 ± 0,002	0,040 ± 0,047	0,017 ± 0,011	0,005 ± 0,002
Tireóide D	0,005 ± 0,004	0,041 ± 0,048	0,017 ± 0,012	0,004 ± 0,002

Tabela 2. 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 (10x) do mesmo xarope. Valores médios com a respectiva unidade \pm desvio padrão.

	Controle (n=10)	10x (13 ml/kg) (n=10)
Eritrócitos (milhões/mm ³)	7,242 \pm 0,831	7,151 \pm 0,641
Hemoglobina (g%)	14,190 \pm 0,862	13,490 \pm 0,795
Hematócrito (%)	43,420 \pm 3,132	40,120 \pm 2,702
VGM	60,285 \pm 3,557	56,486 \pm 2,209
CHGM	32,713 \pm 0,748	33,645 \pm 0,676
Leucócitos totais (mm ³)	6910,000 \pm 2074,421	6820,000 \pm 2662,413
Mielócitos (mm ³)	nihil	nihil
Metamielócitos (mm ³)	nihil	nihil
Bastonados (mm ³)	nihil	7,300 \pm 23,085
Segmentados (mm ³)	2285,600 \pm 626,269	1830,600 \pm 501,490
Eosinófilos (mm ³)	91,600 \pm 88,044	52,100 \pm 56,746
Basófilos (mm ³)	nihil	5,500 \pm 17,393
Linfócitos (mm ³)	3895,600 \pm 1994,554	3850,872 \pm 2029,192
Monócitos (mm ³)	147,200 \pm 109,869	116,100 \pm 84,340
Plasmócitos (mm ³)	nihil	nihil

nihil = zero.

Tabela 3. 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 (10x) do mesmo Xarope demonstrada com valores absolutos. Valores médios com a respectiva unidade \pm desvio padrão.

	Controle (n=10)	10x (13 ml/kg) (n=10)
Ácido úrico (mg/dl)	3,080 \pm 2,137	1,530 \pm 0,411
ALT (U/l)	64,565 \pm 22,590	48,925 \pm 27,768
AST (U/l)	84,278 \pm 21,962	88,035 \pm 40,133
Bilirrubina total (mg/dl)	0,541 \pm 0,052	0,597 \pm 0,059
Creatinina (mg/dl)	1,159 \pm 0,137	0,658 \pm 0,082
Proteínas totais (g/dl)	5,126 \pm 0,629	5,376 \pm 0,319
Triglicérides (mg/dl)	81,395 \pm 18,675	80,148 \pm 37,345
GGT (U/l)	2,000 \pm 0,816	1,880 \pm 1,295
Colesterol total (mg/dl)	59,142 \pm 11,826	55,787 \pm 8,806
Fosfatase alcalina (U/l)	62,355 \pm 17,959	77,722 \pm 39,194
Glicose (mg/dl)	145,136 \pm 50,786	146,100 \pm 23,530
Potássio (mmol/l)	4,770 \pm 0,979	3,730 \pm 0,533
Sódio (mmol/l)	144,100 \pm 1,663	139,700 \pm 2,163
Uréia (mg/dl)	36,549 \pm 3,865	42,478 \pm 5,863

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 determinou a ocorrência de sinais de toxicidade sistêmica em ratos e ratas Wistar. Não houve interferência no desenvolvimento ponderal, consumo de ração e água, nem no peso e histologia dos órgãos e exames de sangue realizados.

Os resultados dos exames sanguíneos (hemograma) não diferiram estatisticamente entre os grupos nem quando comparados valores normais de referência para a espécie [5,6].

As flutuações observadas nos resultados de bioquímica sanguínea não revelaram diferenças estatisticamente significativa entre grupos, e se mantiveram dentro das faixas consideradas normais para a espécie estudada [5,6]. Além disso, os valores de hemograma e bioquímica sanguínea foram compatíveis com os registros históricos de experimentos realizados em nosso laboratório [3,8,11].

O aumento da glicose observado tanto no grupo tratado com fitoterápico quanto no grupo controle, em comparação com os valores fisiológicos para a espécie, pode ser explicado pela presença de mel no veículo do fitoterápico [4].

O índice terapêutico (IT), que por definição representa a relação entre a dose letal para 50% dos indivíduos (DL₅₀) e a dose eficaz para 50% dos indivíduos (DE₅₀) representa uma relativa segurança para a substância química ou para o fitoterápico, ou baixa toxicidade quando igual ou maior que dez. [9,10]. Como as doses diárias de 1,3 ml/kg, 6,5 ml/kg e 13 ml/kg, respectivamente uma, cinco e dez vezes a

dose recomendada para o tratamento da tosse, foram usadas em nossos experimentos durante 30 dias (teste de toxicidade em doses repetidas de 30 dias), considera-se que o IT maior que 10 foi observado, portanto o fitoterápico pode ser considerado atóxico [10].

CONCLUSÕES

Toxicidade aguda

O fitoterápico Xarope de Agrião Composto Cibecol[®], uma associação de extratos de *Roripa nasturtium* Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), 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, produção relativa de urina e fezes, 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 nas-*

turtium Rusby (Agrião), *Musa spp.* (Bananeira), 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 período 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.

Agradecimentos. Este trabalho teve suporte financeiro da CAPES, PROPESQ/UFRGS e FAPERGS, além da Cibecol Industrial Farmacêutico Ltda.

NOTAS INFORMATIVAS

¹Cibecol Industrial Farmacêutico Ltda., Porto Alegre, RS, Brasil.

REFERÊNCIAS

- 1 **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2004.** Resolução nº 90, de 16 de março de 2004: Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. Brasília. ANVISA.
- 2 **Callegari-Jacques S.M. 2004.** *Bioestatística princípios e aplicações*. São Paulo: Artmed Editora S.A., 255p.
- 3 **Castro A.P. 2002.** Avaliação toxicológica dos fitoterápicos *Ginkgo biloba* e *Pygeum africanum* sobre a fertilidade e reprodução de ratos Wistar. 119f. Porto Alegre, RS. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias). Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 4 **González F.H.D., Silva S.C. 2003.** *Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária*. Porto Alegre: UFRGS, pp.179-198.
- 5 **Harkness J. E., Wagner J.E. 1993.** *Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores*. Ed. Roca: São Paulo, 328p.
- 6 **Hillyer E.V., Quesenberry K.E. 1997.** *Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery*. Londres: Saunders, 220p.
- 7 **Lapa A.J. 1999.** Farmacologia e toxicologia de produtos naturais: In: Simões, C.M.O (Ed). *Farmacologia da planta ao medicamento*. Florianópolis: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina, pp.181-196.
- 8 **Mello F.B. 2001.** Estudo dos efeitos de *Lantana camara* (Verbenaceae) sobre a fertilidade e reprodução de ratos. 120f. Porto Alegre, RS. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias). Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 9 **Oga S. 1996.** *Fundamentos de toxicologia*. São Paulo: Atheneu. 515p.
- 10 **Osweller G.D. 1998.** *Toxicologia Veterinária*. Porto Alegre: Artes Médicas, 526p.
- 11 **Rauber C. 2006.** Avaliação toxicológica pré-clínica do fitoterápico contendo *Aristolochia cymbifera*, *Plantago major*, *Luehea grandifolia*, *Myrocarpus frondosus*, *Piptadenia colubrina* (Cassaú Composto R) em ratos Wistar. 84f. Porto Alegre, RS. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias). Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 12 **Triola M.F. 2003.** *Introdução à estatística*. Rio de Janeiro: LTC Livros técnicos e científicos S.A., 410p.